

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/080330 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 209/08, 235/08, 417/12, 413/04, 471/04, 473/00, 473/34, 473/40, A61K 31/404, 31/496, 31/5377, 31/4184, 31/427, 31/4245, 31/437, 31/52, A61P 9/00, 9/10, 29/00, 35/00, 43/00

KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002923

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 23 日 (23.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-047037 2004 年 2 月 23 日 (23.02.2004) JP  
特願2004-248856 2004 年 8 月 27 日 (27.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI

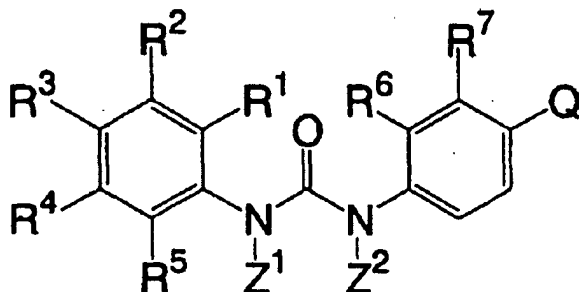
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 及川 信宏 (OIKAWA, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 水口 栄作 (MIZUGUCHI, Eisaku) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 森上 賢治 (MORIKAMI, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 新聞 信夫 (SHIMMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 石井 暢也 (ISHII, Nobuya) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 塚口 敏之 (TSUKAGUCHI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 小澤 佐和子 (OZAWA, Sawako) [JP/JP];

/続葉有/

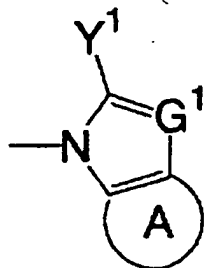
(54) Title: HETEROARYLPHENYLUREA DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロアリアルフェニルウレア誘導体



(1)

(57) Abstract: A compound represented by the formula (1): [wherein the substituents are selected from the following: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>5</sup> each is hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> each is hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> substituted alkyl, etc.; R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> each is hydrogen or halogeno; Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each is hydrogen, hydroxy, or -O(CHR<sup>11</sup>)OC(=O)R<sup>12</sup>; and Q is the formula (2): wherein G<sup>1</sup> is carbon or nitrogen; and ring A is a benzene ring or a 5- or 6-membered unsaturated heterocycle], a salt of the compound, or a prodrug of either.



(2)

/続葉有/

WO 2005/080330 A1



〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, ICHIO et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

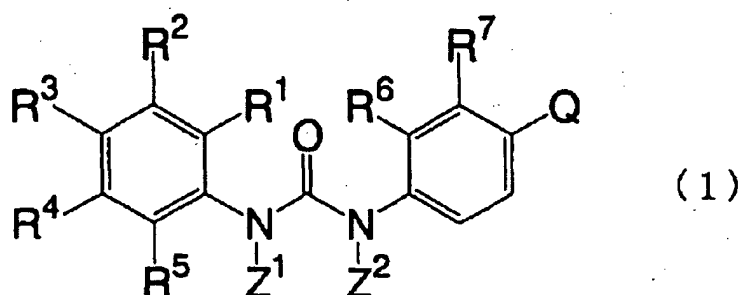
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (1) :



[式 (1) 中、各置換基は以下から選択される。

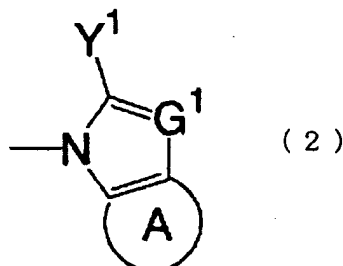
$R^1, R^2, R^5$ は、水素、ハロゲン、ハロ置換 $C_{1-6}$ アルキル基等；

$R^3, R^4$ は、水素、ハロゲン、置換 $C_{1-6}$ アルキル基等；

$R^6, R^7$ は、水素、ハロゲン；

$Z^1, Z^2$ は、水素、水酸基、 $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$ ；

Qは、式 (2) :



式 (2) 中、 $G^1$ は、炭素、窒素；

環Aはベンゼン環、5-6員不飽和ヘテロ環]

の化合物、又はその塩、もしくはそれらのプロドラックが提供される。

RJ  
12/15

## 明 細 書

## ヘテロアリールフェニルウレア誘導体

## 技術分野

- [0001] 本発明は、新規なヘテロアリールフェニルウレア誘導体、その医薬的に許容し得る塩、前記化合物の合成中間体、前記化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物に関する。
- [0002] 特に本発明は、Raf阻害剤ならびに血管新生阻害剤として有用な化合物に関する。前記化合物は、増殖性疾患、例えば、癌、乾癬、またはアテローム性動脈硬化症などの治療に、また、慢性関節リウマチ、または糖尿病などの治療に有用である。

## 背景技術

- [0003] Rasシグナル伝達経路は細胞表面の受容体を通じ種々の細胞外シグナル、例えば増殖因子、サイトカイン、そして細胞外マトリックス(ECM)に応答して、細胞の増殖、分化、および形質転換の調整に重要な役割を果たす。
- [0004] Rasタンパクの活性化は通常の細胞では増殖因子などの細胞外シグナルが細胞表面の受容体に作用することにより始まり、活性化されたRasタンパクはセリン・トレオニンプロテインキナーゼであるRafと相互作用しRafを活性化する(非特許文献1および非特許文献2を参照)。Rafには68KdのA-Raf、95KdのB-Raf、74KdのRaf-1(c-Raf)の3種類のアイソフォームが存在することが知られおり、それぞれRasタンパクとの相互作用、基質であるMEKの活性化の能力、発現の臓器分布などの面で異なっているが、ノックアウトマウスを用いた研究でA-Raf、B-Raf、Raf-1すべてが生存に必須であることが示されている。活性化されたRafは引き続き、基質であるMEKをリン酸化することで活性化し、活性化されたMEKはERK1とERK2(MAPK)を活性化する。活性化されたERKは最終的に細胞質内や細胞核内のさまざまな基質たとえば転写因子などを活性化し、細胞外シグナルに呼応した細胞変化(増殖、分化、転換)をもたらす。この増殖をはじめとする細胞変化は正常細胞においては適度に調節されているが、ヒト癌細胞においては約20%のRasタンパクに常に活性化された状態(GTP複合体)への変異が観察されており、結果的にRaf/MEK/ERKカスケ

135  
12/16/08

ードへの増殖シグナルが維持されており、ヒト癌細胞増殖において重要な役割を果たしていることが知られている(非特許文献3を参照)。また最近の研究ではB-Rafの変異がメラノーマ細胞の66%、大腸癌の15%、肝癌の14%において確認され、やはりRaf/MEK/ERKカスケードが活性化された状況にあることが報告されている(非特許文献4を参照)。

[0005] また既に述べたRaf/MEK/ERKカスケードの中でのRasタンパクの直接のダウンストリームエフェクターとしての役割以外にも、Rafキナーゼは細胞のアポトーシスを様々なメカニズムで抑制するのに中心的な役割を果たすことが知られている(非特許文献5を参照)。

[0006] これらのことより、Rafキナーゼを標的として阻害することにより癌細胞の増殖に重要な働きを果たしているRasシグナル伝達経路を遮断することで癌の治療効果を得る手法は有用であると考えられ、実際にRafの発現をRNAアンチセンスにより阻害することによりin vitroおよびin vivoにおいて種々のヒトの癌の生育を抑制することが報告されている(非特許文献6を参照)。

[0007] 癌細胞は、生存および増殖に必要な酸素や養分を周囲の環境から吸収している。固形癌においてこれらの供給は固形癌がある一定の大きさになるまでは単純拡散によってなされている。しかし固形癌が生育することで最も近い血管から1-2mm以上に離れる領域ができることにより、この領域においては低酸素、低養分、低pHのハイポキシアとなる。このストレスに対し癌細胞は各種血管新生因子の産生で応答し近傍の血管内皮細胞からの新しい血管の形成を刺激する。このようにして始まる血管新生は固形癌の増殖に必須なものと考えられている。血管内皮細胞特異的な増殖因子であるVEGF(vascular endothelial growth factor;血管内皮増殖因子)と癌との関連性が示唆される報告が多数あり、VEGFもしくは、そのレセプターのチロシンキナーゼ活性を標的とした薬剤の開発が近年進んでいる(非特許文献7および非特許文献8を参照)。現在までにVEGFはVEGFR-1(flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(flt-4)の3種類のレセプターチロシンキナーゼと結合することが知られているがKDRはリガンド依存性の強い自己リン酸化を行うためKDRは血管新生をはじめVEGF依存性の生物学的応答に必須のものと考えられている。

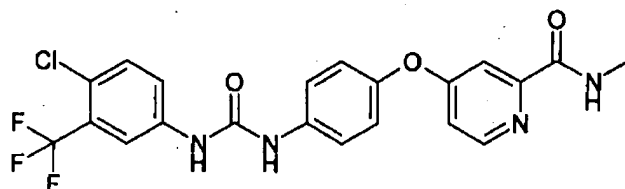


126  
8

- [0008] 一方、VEGF以外にも血管新生に関与する因子は多数知られており、血管新生の中心的役割を果たす血管内皮細胞に特異的に作用し、その増殖や機能の阻害剤についても、癌などの血管新生性疾患の治療薬としてその開発が切望されている。
- [0009] 以上にあげた2つの癌治療の標的、すなわちRafと血管新生の関わり合いについては最近興味深い報告がなされている。B-RafおよびRaf-1の活性化はRasタンパクのみに依存するのではなく、増殖因子のシグナルにも依存している。b-FGF (basic fibroblast growth factor)はPAK-1 (p21-activated protein kinase-1)を経て、Raf-1をセリン338と339をリン酸化することで活性化し、MEK1に非依存的にアポトーシスから保護する。VEGFシグナルはSrcキナーゼを経てRaf-1をチロシン340と341のリン酸化により活性化し、内皮細胞をアポトーシスからMEK1依存的に保護する。これによりRafが癌細胞の増殖ばかりでなく血管新生時に内皮細胞の生存の制御にも中心的な役割を果たしていることが明らかになった(非特許文献9を参照)。
- [0010] また血管新生は胎児期の胚形成、成人の創傷治癒、成人女性の月経周期などにおける必須の生理的現象であるが、成人個体に於ける血管新生の異常が、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病の疾患に関わっていることが報告されており(非特許文献10および非特許文献11を参照)、血管新生の阻害はこれらの血管新生の異常に伴う疾患の治療にも有用である。
- [0011] これまで、Rafおよび血管新生にかかわるキナーゼのいずれかを阻害することで抗癌作用をしめすウレア化合物は数多く報告されている(特許文献1-13)。しかし、これらの化合物には、疎水性の高さおよびフェニルウレア骨格に起因する結晶性の高さのため水に対する溶解性に問題がある。水に対する溶解性が悪いという性質は特に経口薬剤の場合は臨床開発において、吸収率の低下、患者間PKの個体差のため安定した効果を示せない、またあるいは蓄積の傾向を示すといった重大な問題に結びつきやすい(非特許文献12および非特許文献13を参照)。例えば、下記化合物BAY 43-9006(特許文献5、実施例41):

R5  
CHP

[0012] [化1]



[0013] は、Raf-1およびB-RAF阻害剤であり、またKDR、VEGFR-3、Flt-3、c-KIT、PDGFR- $\beta$ 等の血管新生および癌の進行に関わるキナーゼの阻害剤として報告されている(非特許文献14を参照)。しかし当該化合物の第一相臨床試験の結果が報告され(非特許文献15を参照)、それによれば該化合物は、脂溶性が高く水に対する溶解性が低い、薬物動態パラメータの患者間差が大きい、頻回投与による蓄積の傾向等の問題を有することが指摘されている。

特許文献1:国際公開第98/52559号パンフレット

特許文献2:国際公開第99/32106号パンフレット

特許文献3:国際公開第99/32436号パンフレット

特許文献4:国際公開第99/32455号パンフレット

特許文献5:国際公開第00/42012号パンフレット

特許文献6:国際公開第02/62763号パンフレット

特許文献7:国際公開第02/85857号パンフレット

特許文献8:国際公開第03/47579号パンフレット

特許文献9:国際公開第03/68223号パンフレット

特許文献10:国際公開第03/40228号パンフレット

特許文献11:国際公開第03/40229号パンフレット

特許文献12:国際公開第03/68746号パンフレット

特許文献13:国際公開第03/80064号パンフレット

非特許文献1:Trends Biochem. Sci., 第19巻、第474-480頁、1994年

非特許文献2:Science、第264巻、第1463-1467頁、1994年

非特許文献3:Annual Reports in Medicinal Chemistry、第29巻、第165-

174頁、1994年

非特許文献4: Nature、第417巻、第949頁、2002年

非特許文献5: Biochemical Pharmacology、第66巻、第1341-1345頁、2003年

非特許文献6: Nature、第349巻、第426-428頁、1991年

非特許文献7: J. Clinical Oncology、第21巻、第60-65頁、2003年

非特許文献8: Expert Opinion Investigational Drugs、第12巻、第51-64頁、2003年

非特許文献9: Science、第301巻、第94-96頁、2003年

非特許文献10: New England Journal of Medicine、第333巻、第26号、第1757-63頁、1995年

非特許文献11: Angiogenesis、第5巻、第4号、第237-256頁、2002年

非特許文献12: Pharmazeutische Industrie、第64巻(8)、第800-807頁、2002年

非特許文献13: Pharmazeutische Industrie、第64巻(9)、第985-991頁、2002年

非特許文献14: AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics プロシーディングズ、第69頁、A78番、2003年

非特許文献15: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (2002年5月18日-5月21日) アブストラクト、第121番、第1816番、第1916番、2002年

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0014] 本発明は、高いRaf阻害活性および血管新生阻害活性を有し、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

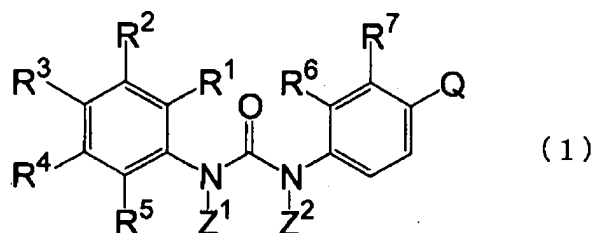
## 課題を解決するための手段

[0015] 本件発明者らは、優れたRafおよび血管新生阻害効果を有するヘテロアリールフェニルウレア誘導体化合物の開発を鋭意行なった結果、特異な構造を有する誘導体が、優れた両者の阻害作用を有するのみならず、水に対する溶解性に優れており高く安定した経口吸収性を示し、増殖性疾患に対する安全性に優れた予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用であることを見いだし、本件発明を完成するに至った。

[0016] すなわち特許文献5(国際公開第00/42012号パンフレット)で開示されているBAY 43-9006と比較して本発明の化合物は優れた水溶性をもつ。それゆえ、本発明の化合物はBAY 43-9006にくらべ経口投与した際にCmax、AUC値、半減期といった患者間PKパラメータの差が小さく、また体内での経口吸収に優れ安定して優れた値を示すことが期待できる。また本発明の化合物は動物モデルにおいてBAY 43-9006と同等の治療効果を示す投与量において体重減少が少なくより安全な治療剤または予防剤(特に治療剤)として有用である。

[0017] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式(1)：

[0018] [化2]



[0019] [式中、

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、および1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択され；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NR^fR_g$ 、 $-CONR^fR_g$ 、 $-CH=NOR^e$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ基および $C_1-C_6$ アルキル基(当該アルキル基及びアルコキシ基は、水酸基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NR^fR_g$ から

選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、および $-T-(C_{1-6}H_2)_k-V$ から選択され、

ここで、Reは、水素原子および $C_{1-6}$ アルキル基(ここで当該アルキル基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NRhRi$ から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、

RfおよびRgは、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基(ここで当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NRhRi$ から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、

RhおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子および $C_{1-6}$ アルキル基(ここで当該アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、または

RfとRgおよびRhとRiは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4〜7員ヘテロ環を形成してもよく、当該ヘテロ環は $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよく、

Tは酸素原子または単結合であり、kは0〜4で選択される整数であり、

Vは、1またはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよい5〜6員ヘテロシクリル基、 $-N(RaRb)$ 、 $-CON(RaRb)$ 、 $-OC(=O)NRaRb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、 $-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'$ 、 $-N(-Ra)C(=O)ORd$ 、 $-C(=O)ORd$ 、 $-S(=O)_m-Rd$ 、 $-O-Rd$ 、 $-OC(=O)Rc$ 、 $-N(-Ra)C(=O)Rc$ 、 $-N(-Ra)SO_2Rc$ 、 $-C(=N(Ra))NRa'Rb'$ 、 $-C(=NORa)Rc$ 、または $-C(=O)Rc$ であり、

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立に、水素原子、およびハロゲン原子から選択され、

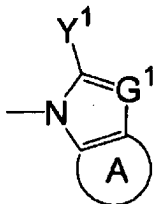
$Z^1$ および $Z^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、および $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$ から選択され、

ここで $R^{11}$ は水素原子、または $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^{12}$ はピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、またはモノもしくはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基であり、

Qは、下式:

[0020] [化3]



[0021] の基であり;ここでG<sup>1</sup>はC-Y<sup>2</sup>またはNであり;

環Aはベンゼン環または5-6員不飽和ヘテロ環であり;当該ヘテロ環に含まれる窒素原子はN-オキシドであってもよく;当該環Aは、同一または異なってもよい1-3の置換基Wで置換されていてもよく;

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノおよびジヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アミノ基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、およびジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基から選択され;

Wは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、-NRaRb、-N=C(-Rc)NRaRb、-CONRaRb、-OC(=O)NRaRb、-SO<sub>2</sub>NRaRb、-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'、-N(-Ra)C(=O)ORd、-N[C(=O)ORd][C(=O)ORd']、-C(=O)ORd、-S(=O)<sub>m</sub>-Rd、-O-Rd、-OC(=O)Rc、-N(-Ra)C(=O)Rc、-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']、-N(-Ra)SO<sub>2</sub>Rc、-N(SO<sub>2</sub>Rc)(SO<sub>2</sub>Rc')、-C(=NORd)NRa'Rb'、-C(=NRa)NRa'Rb'、-C(=NORa)Rc、-C(=O)Rc、1もしくはそれ以上のY<sup>3</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、1もしくはそれ以上のY<sup>3</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニル基、1もしくはそれ以上のY<sup>3</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキニル基、1もしくはそれ以上のY<sup>3</sup>で置換されていてもよいアリー

ル基、または1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよいヘテロアリアル基であり；

$R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_b$ 、 $R_{b'}$ 、 $R_c$ 、 $R_{c'}$ 、 $R_d$ 、および $R_{d'}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基、 $C_2-C_8$ アルケニル基、 $C_2-C_8$ アルキニル基、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフランニル基、アリール基、ヘテロアリアル基、および含窒素ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は窒素原子上を $C_1-C_3$ アルキルで置換されていてもよい)から選択され；または

$R_a$ および $R_b$ 、 $R_{a'}$ および $R_{b'}$ 、 $R_a$ および $R_d$ 、 $R_{a'}$ および $R_{a'}$ 、 $R_a$ および $R_c$ 、 $R_c$ および $R_{c'}$ ならびに $R_d$ および $R_{a'}$ は、それらの結合位置において閉環することにより、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよく、当該ヘテロ環は $C_1-C_6$ アルキル基により置換されていてもよく；

$R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_b$ 、 $R_{b'}$ 、 $R_c$ 、 $R_{c'}$ 、 $R_d$ 、および $R_{d'}$ は、 $Y^3$ から選択される同一または異なっている1-3個の置換基により置換されていてもよく；

$m$ は0-2から選択される整数であり、 $n$ は1-4から選択される整数であり；

$Y^3$ は、ハロゲン原子、 $-NR_xR_y$ 、 $-C(=O)OR_z$ 、 $-C(=O)R_z$ 、 $-OR_z$ 、 $-C(=O)NR_xR_y$ 、 $-OC(=O)NR_xR_y$ 、 $-SO_2NR_xR_y$ 、 $-N(-R_x)C(=O)NR_x'R_y'$ 、 $-N(-R_x)C(=O)OR_z$ 、 $-S-R_z$ 、 $-SO-R_z$ 、 $-SO_2-R_z$ 、 $-O(C=O)R_z$ 、 $-N(R_x)C(=O)R_z$ 、 $-C(=NOR_z)NR_x'R_y'$ 、 $-C(=NR_x)NR_x'R_y'$ 、 $-C(=NOR_x)R_z$ 、 $-[O-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})]_n-O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(-R_x)-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)R_z$ 、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_8$ アルケニル基、 $C_2-C_8$ アルキニル基、アリール基、またはヘテロアリアル基であり；

$R_x$ 、 $R_{x'}$ 、 $R_y$ 、 $R_{y'}$ 、 $R_z$ は、それぞれ独立に、水素原子、および $C_1-C_4$ アルキルから選択され；

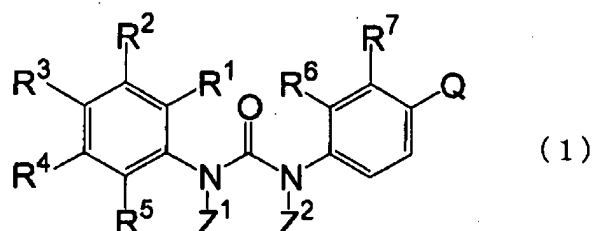
$R_x$ および $R_y$ 、 $R_x$ および $R_{x'}$ 、 $R_x$ および $R_z$ 、ならびに $R_z$ および $R_{x'}$ は、それらの結合位置において閉環することにより、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよい]

で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグが

提供される。

[0022] 本発明の別の側面によれば、式(1)：

[0023] [化4]



[0024] [式中、

$R^1, R^2, R^3, R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、および1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルコキシ基から選択され；

$R^6$  および  $R^7$  は、それぞれ独立に、水素原子、およびハロゲン原子から選択され；

$Z^1$  および  $Z^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基および  $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$  から選択され；

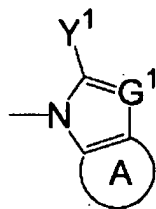
ここで  $R^{11}$  は水素原子、または  $C_1-C_6$  アルキル基であり；

$R^{12}$  はピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、アミノ  $C_1-C_6$  アルキル基、モノまたはジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ  $C_1-C_6$  アルキル基、アミノ  $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、またはモノまたはジ( $C_1-C_6$  アルキル)アミノ  $C_1-C_6$  アルキルアミノ基であり；

Qは、下式：



[0025] [化5]



[0026] の基であり;ここで $G^1$ は $C-Y^2$ またはNであり;

環Aはベンゼン環または5-6員不飽和ヘテロ環であり;当該ヘテロ環に含まれる窒素原子はN-オキシドであってもよく;当該環Aは、同一または異なってもよい1-3の置換基Wで置換されてよく;

$Y^1$ および $Y^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、アミノ基、( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、およびジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基から選択され;

Wは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、 $-NRaRb$ 、 $-N=C(-Rc)NRaRb$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-OC(=O)NRaRb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、 $-N(-Ra)C(=O)NRaRb'$ 、 $-N(-Ra)C(=O)ORd$ 、 $-N[C(=O)ORd][C(=O)ORd']$ 、 $-C(=O)ORd$ 、 $-S(=O)_m-Rd$ 、 $-O-Rd$ 、 $-OC(=O)Rc$ 、 $-N(-Ra)C(=O)Rc$ 、 $-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']$ 、 $-N(-Ra)SO_2Rc$ 、 $-N(SO_2Rc)(SO_2Rc')$ 、 $-C(=NORd)NRaRb'$ 、 $-C(=NRa)NRaRb'$ 、 $-C(=NORa)Rc$ 、 $-C(=O)Rc$ 、 $Y^3$ で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、 $Y^3$ で置換されていてもよい $C_2-C_7$ アルケニル基、 $Y^3$ で置換されていてもよい $C_2-C_7$ アルキニル基、 $Y^3$ で置換されていてもよいアリール基、または $Y^3$ で置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

$Ra$ 、 $Ra'$ 、 $Rb$ 、 $Rb'$ 、 $Rc$ 、 $Rc'$ 、 $Rd$ 、および $Rd'$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1-C_{10}$ アルキル基、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基、 $C_2-C_8$ アルケニル基、 $C_2-C_8$ アルキニル基、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキル})$ 、アリール基またはヘテロアリー

ル基、ピロリジニル基、およびピペリジル基(当該ピロリジニル基またはピペリジル基は窒素原子上をC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルで置換されていてもよい)から選択され;または

RaおよびRb、Ra'およびRb'、RaおよびRd、RaおよびRa'、RaおよびRc、RcおよびRc'ならびにRdおよびRa'は、それらの結合位置において閉環することにより、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよく;

Ra、Rb、Ra'、Rb'、Rc、Rc'、Rd、およびRd'は、Y<sup>3</sup>から選択される同一または異なっている1-3個の置換基により置換されていてもよく;

mは0-2から選択される整数であり、nは1-4から選択される整数であり;

Y<sup>3</sup>は、ハロゲン原子、-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-C(=O)OR<sub>z</sub>、-OR<sub>z</sub>、-CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-OC(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-N(-R<sub>x</sub>)C(=O)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-N(-R<sub>x</sub>)C(=O)OR<sub>z</sub>、-S-R<sub>z</sub>、-SO-R<sub>z</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>z</sub>、-O(C=O)R<sub>z</sub>、-N(R<sub>x</sub>)C(=O)R<sub>z</sub>、-C(=NOR<sub>z</sub>)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-C(=NR<sub>x</sub>)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-C(=NOR<sub>x</sub>)R<sub>z</sub>、-[O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)]-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、-N(-R<sub>x</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、-COR<sub>z</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり;

R<sub>x</sub>、R<sub>x</sub>'、R<sub>y</sub>、R<sub>y</sub>'、R<sub>z</sub>は、それぞれ独立に、水素原子、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択され;

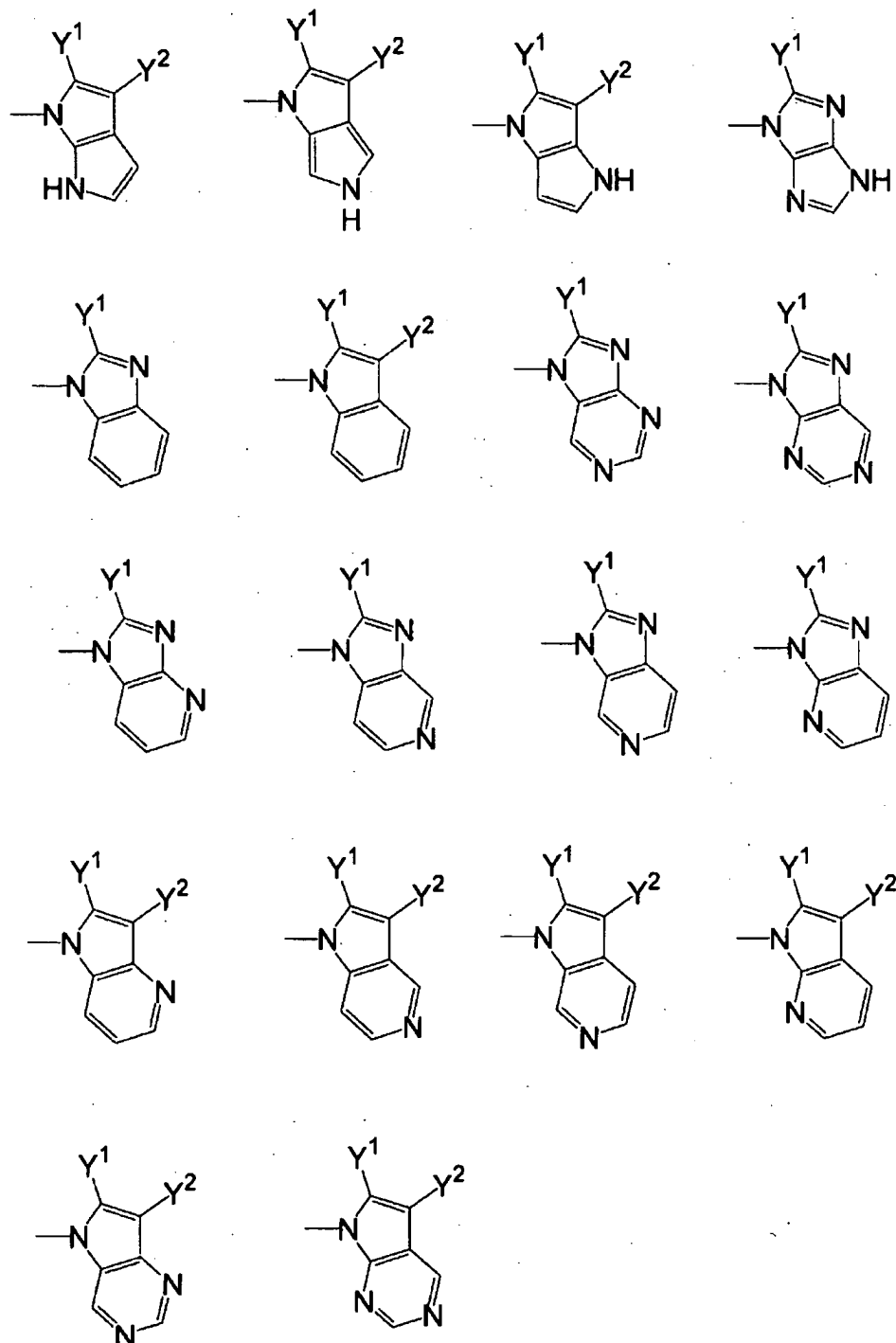
R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>およびR<sub>x</sub>'、R<sub>x</sub>およびR<sub>z</sub>、ならびにR<sub>z</sub>およびR<sub>x</sub>'は、それらの結合位置において閉環することにより、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよい]

で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグが提供される。

[0027] 前記式(1)中において、Y<sup>2</sup>は好ましくは水素原子である。また、R<sup>11</sup>は好ましくは水素原子、またはメチル基であり、R<sup>12</sup>は好ましくはピロリジニル基、ピペラジニル基である。また、R<sup>2</sup>は好ましくは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメチン基である。

[0028] また、本発明の別の側面によれば、前記式(1)において、Qは、同一もしくは異なってもよい1-3の置換基Wで置換されてよい式:

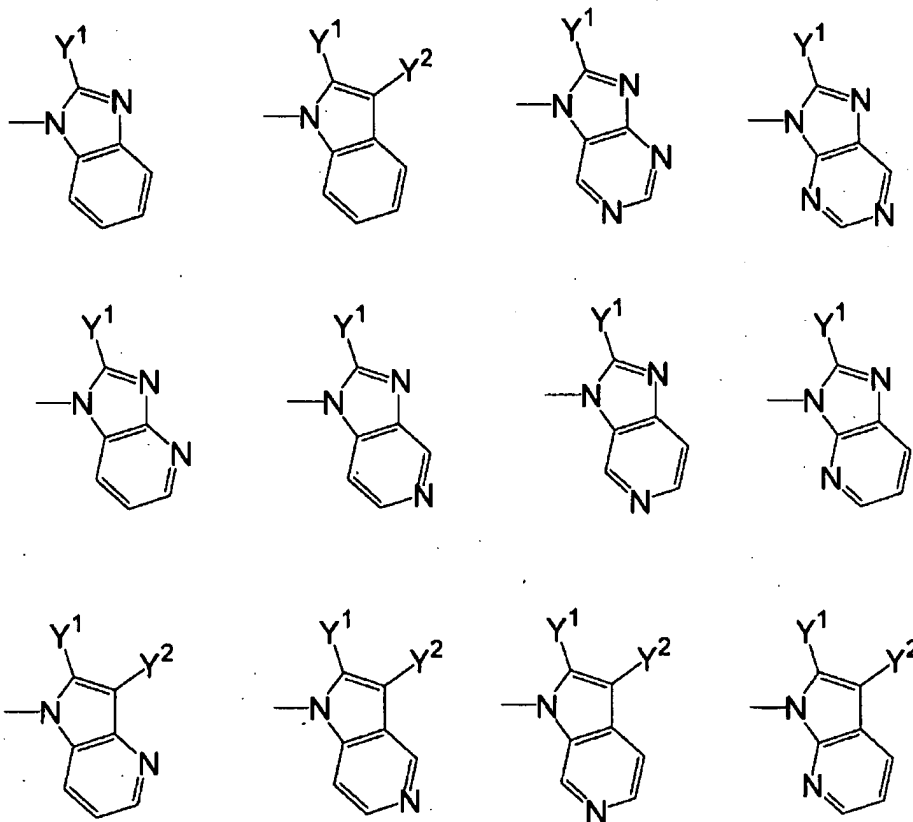
[0029] [化6]



[0030] の基である、化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグもまた提供される。

[0031] ここで、Qは、同一もしくは異なってもよい1〜3の置換基Wで置換されてよい式：

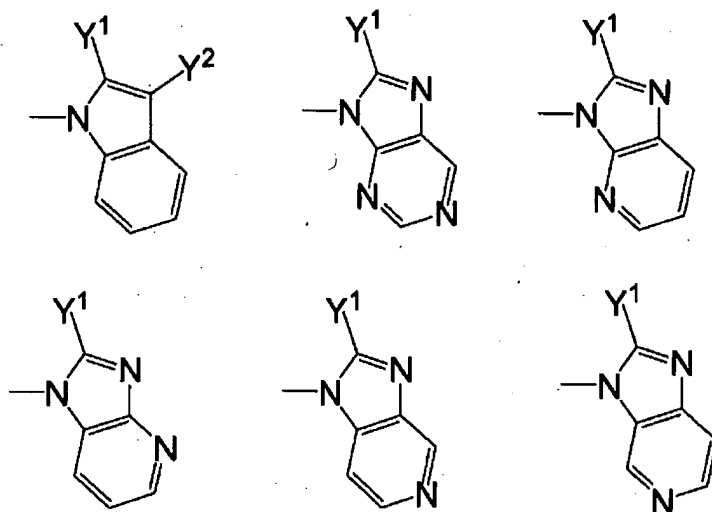
[0032] [化7]



[0033] から選択される基であってもよい。

[0034] また、Qは、同一もしくは異なってもよい1〜3の置換基Wで置換されてよい式：

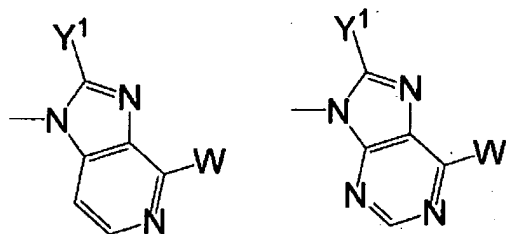
[0035] [化8]



[0036] から選択される基であってもよい。

[0037] さらに、Qはイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル基およびプリン-9-イル基が好ましく、さらに具体的には、Qは下式：

[0038] [化9]



[0039] で表される、4位がWで置換されたイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル基および6位がWで置換されたプリン-9-イル基が好ましい。

[0040] 本発明のさらに別の側面によれば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、独立に、水素原子、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、およびトリフルオロメチル基から選択され；

$R^6$ および $R^7$ は、水素原子であり；

$Z^1$ および $Z^2$ は、独立に、水素原子、および水酸基から選択される、上記式(1)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグもまた提供され

る。

[0041] 本発明のさらに別の側面によれば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ およびQは既に定義されたとおりであり、

$R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1またはそれ以上の水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルコキシ基および $-T-(CH_2)_k-V$ から選択され;

Tが酸素原子または単結合であり;kは0〜4で選択される整数であり;

Vが、5〜6員ヘテロシクリル基であり、当該ヘテロシクリル基は、水酸基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基および $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1に記載の式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグが提供される。

[0042] ここで、 $-T-(CH_2)_k-V$ で表される基の例には、例えば、ヘテロシクリル $C_1-C_4$ アルキル基(当該ヘテロシクリル $C_1-C_4$ アルキル基は、水酸基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基および $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ヘテロシクリル $C_1-C_4$ アルコキシ基(当該ヘテロシクリル $C_1-C_4$ アルコキシ基は、水酸基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基および $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、およびヘテロシクリルオキシ基(当該ヘテロシクリルオキシ基は、水酸基、 $C_1-C_6$ アルキル基および $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)などが含まれる。

[0043] 本発明のさらに別の側面によれば、Raf阻害ならびに血管新生阻害作用を有し、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病の治療のための、上記式(1)の化合物またはその薬学上許容しうる塩あるいはそれらのプロドラッグもまた提供される。

[0044] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはその薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物もまた提

供される。

[0045] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそれらの薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するRaf阻害または血管新生阻害剤もまた提供される。

[0046] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそれらの薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病から選択される疾患の予防もしくは治療剤もまた提供される。

### 発明の効果

[0047] 本発明により、既存のRaf阻害ならびに血管新生阻害作用を有するのみならず、水に対する溶解性に優れており高く安定した経口吸収性を示し、増殖性疾患に対する安全性に優れた予防剤または治療剤(特に治療剤)が提供される。また本発明により、増殖性疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

### 発明の実施の形態

[0048] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

[0049] 本発明において「 $C_1-C_3$ アルキル基」とは、炭素数1-3の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピルなどが含まれる。

[0050] 本発明において「 $C_1-C_4$ アルキル基」とは、炭素数1-4の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどが含まれる。

[0051] 本発明において「 $C_1-C_6$ アルキル基」とは、炭素数1-6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルなどの「 $C_1-C_4$ アルキル基」が含まれ、さらに、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-

ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。

[0052] 本発明において「 $C_1-C_{10}$  アルキル基」とは、炭素数1-10の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、「 $C_1-C_4$  アルキル基」、および「 $C_1-C_6$  アルキル基」が含まれ、さらに、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、およびn-デカニルなどが含まれる。

[0053] 本発明において「 $C_3-C_8$  シクロアルキル基」とは、炭素数3-8の環状および部分環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、 $C_1-C_5$  アルキル基で置換されたシクロプロピル、 $C_1-C_3$  アルキル基で置換されたシクロペンチル、 $C_1-C_2$  アルキル基で置換されたシクロヘキシルなどが含まれる。

[0054] 本発明において「 $C_{1-6}$  アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシなどが含まれる。

[0055] 本発明において「 $C_2-C_8$  アルケニル基」とは、炭素数2-8の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、プロペン-2-イル、3-ブテニル(ホモアリル)、などが含まれる。

[0056] 本発明において「 $C_2-C_8$  アルキニル基」とは、炭素数2-8の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。

[0057] 本発明において「アリール基」とは、 $C_6-C_{10}$  芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

[0058] 本発明において「ヘテロアリール基」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子



および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニルなどが含まれる。当該ヘテロアリール基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0059] 本発明において「不飽和5〜6員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、不飽和結合を有する、環に含まれる原子数が5〜6のヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラゾリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾールなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0060] 本発明において「飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含む、環に含まれる原子数が5〜6の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ヘキサメチレンイミン、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサラン、オキサチオラン、ジオキサンなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0061] 本発明において「5〜6員ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含む、環に含まれる原子数が5〜6の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。5〜6員ヘテロシクリル基には、例えば、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルなどが含まれる。含窒素ヘテロシクリル基は、好ま

しくは、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、およびピペリジルである。

[0062] 本発明において「含窒素ヘテロシクリル基」は、1またはそれ以上の窒素原子、および窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるさらなるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでもよい、飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。含窒素ヘテロシクリル基には、例えば、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルなどが含まれる。含窒素ヘテロシクリル基は、好ましくは、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、およびピペリジル基である。含窒素ヘテロシクリル基の環に含まれる原子数は特に限定はされないが、例えば4〜8、好ましくは5〜7である、より好ましくは5〜6である。

[0063] 本発明において、「アリール基」および「ヘテロアリール基」は、場合によっては1またはそれ以上のハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシにより置換されていてもよい。置換基の数は1〜化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1〜5、好ましくは1〜3である。

[0064] 本明細書において、環に含まれる窒素原子がN-オキシドとなっているヘテロ環には、例えば、ピリジン-N-オキシド、ピリミジン-N-オキシド、ピリダジン-N-オキシド、ピラジン-N-オキシドおよびトリアジン-N-オキシドなどが含まれる。

[0065] 本発明において、「 $C_1-C_6$  アルキレン」は、炭素数1〜6の直鎖状、または分岐鎖状の2価のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(-CH_3)CH_2-$ および $-CH(-CH_2CH_3)-$ などを含む)、およびブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(-CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(-CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(-CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(-CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$ および $-CH(-CH_3)CH(-CH_3)-$ などを含む)などが含まれる。

[0066] 本明細書において「ヒドロキシ $C_1-C_6$  アルキル基」とは、アルキル基部分として既に定義した $C_1-C_6$  アルキル基を有する、ヒドロキシル基で置換されたアルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-プロパ-2-

イル、1-ヒドロキシ-プロパ-2-イルなどが含まれる。

[0067] 本明細書において「 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基」とは、アルキル基部分として既に定義した $C_1-C_6$ アルキル基を有し、アルコキシ基部分として既に定義した $C_1-C_6$ アルコキシ基を有する、アルコキシ基で置換されたアルキル基を意味し、例えば、メキシメチル、2-メキシエチル、1-メキシエチル、3-メキシプロピル、2-メキシプロピル、1-メキシプロピル、2-メキシ-プロパ-2-イル、1-メキシ-プロパ-2-イル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、1-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、2-エトキシプロピル、1-エトキシプロピル、2-エトキシ-プロパ-2-イル、1-エトキシ-プロパ-2-イル、などが含まれる。

[0068] 本明細書において「アミノ $C_1-C_6$ アルキル基」とは、アルキル基部分として既に定義した $C_1-C_6$ アルキル基を有する、アミノ基で置換されたアルキル基を意味し、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-アミノプロピル、1-アミノプロピル、2-アミノ-プロパ-2-イル、1-アミノ-プロパ-2-イルなどが含まれる。

[0069] 本明細書において「( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基」とは、アルキル基部分として既に定義した $C_1-C_6$ アルキル基を有する、アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノなどが含まれる。

[0070] 本明細書において「ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基」とは、2つのアルキル基部分として独立に既に定義した $C_1-C_6$ アルキル基を有する、アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メチル-n-プロピルアミノ、メチル-イソプロピルアミノなどが含まれる。

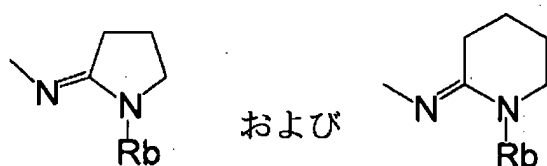
本明細書において「( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基」とは、2つのアルキル基部分として、独立に、既に定義した $C_1-C_6$ アルキル基を有する、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を意味し、例えば、(メチルアミノ)メチル、2-(メチルアミノ)エチル、1-(メチルアミノ)エチル、3-(メチルアミノ)プロピル、2-(メチルアミノ)プロピル、1-(メチルアミノ)プロピル、2-(メチルアミノ)-プロパ-2-イル、1-(メチルアミノ)-プロパ-2-イルなどが含まれる。

- [0071] 本明細書において「ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」とは、3つのアルキル基部分として、独立に、既に定義したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を意味し、例えば、(ジメチルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)プロピル、1-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)-プロプ-2-イル、1-(ジメチルアミノ)-プロプ-2-イルなどが含まれる。
- [0072] 本明細書において「アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基」とはアルキル基部分として、独立に、既に定義したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する、アミノ基で置換されたアルキルアミノ基を意味し、例えば(2-アミノエチル)アミノ、(3-アミノプロピル)アミノ、(4-アミノブチル)アミノなどが含まれる。
- [0073] 本明細書において「モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基」とは2つのアルキル基部分として、独立に、既に定義したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する、アルキルアミノ基で置換されたアルキルアミノ基を意味し、例えば(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ、(2-(エチルアミノ)エチル)アミノ、(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ、(3-(エチルアミノ)プロピル)アミノなどが含まれる。
- [0074] 本明細書において「ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基」とは3つのアルキル基部分として、独立に、既に定義したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有する、アルキルアミノ基で置換されたアルキルアミノ基を意味し、例えば(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ、(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ、(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ、(3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノなどが含まれる。
- [0075] 本発明においてRaおよびRb、ならびにRa'およびRb'は、同一の窒素原子に結合する場合に、当該窒素原子と一緒に、少なくとも一つの窒素原子を含む飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、ピロール、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。
- [0076] 本発明において基-N(-Ra)C(=O)ORdは、RaおよびRdの結合位置で閉環し、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、オキサゾリン-2-オンおよびオキサゾリジン-2-オンなどが含まれる。

[0077] 本発明において基 $-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'$ は、 $Ra$ および $Ra'$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、イミダゾリン-2-オンおよびイミダゾリジン-2-オンなどが含まれる。

[0078] 本発明において基 $-N=C(-Rc)NRaRb$ は、 $Ra$ および $Rc$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環形成した場合の $-N=C(-Rc)NRaRb$ には、例えば、式：

[0079] [化10]



[0080] などが含まれる。

[0081] 本発明において基 $-N(-Ra)C(=O)Rc$ は、 $Ra$ および $Rc$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、ピロリン-2-オン、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オンおよびモルホリン-3-オンなどが含まれる。

[0082] 本発明において基 $-C(=NORa)Rc$ は、 $Ra$ および $Rc$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、イソキサゾールおよびイソキサゾリンなどが含まれる。

[0083] 本発明において基 $-N(-Ra)SO_2Rc$ は、 $Ra$ および $Rc$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、イソチアゾール-1, 1-ジオキシドおよびイソキサゾリン-1, 1-ジオキシドなどが含まれる。

[0084] 本発明において基 $-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']$ は、 $Rc$ および $Rc'$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば、ピロリジン-2, 5-ジオンおよびピペリジン-2, 6-ジオンなどが含まれる。

[0085] 本発明において基 $-C(=NORd)NRa'Rb'$ は、 $Rd$ および $Ra'$ の結合位置で閉環し、飽和または不飽和5〜6員ヘテロ環を形成してもよい。当該ヘテロ環には、例えば

、オキサジアゾリンなどが含まれる。

[0086] 本発明は、式(I)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

[0087] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式(1)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(1)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(1)の化合物に変換されて存在するものである。

[0088] 本発明の「プロドラッグ」には、例えば：

- 1) 式(1)の化合物が分子内に水酸基を有する場合、当該水酸基が保護基により保護された化合物；
- 2) 式(1)の化合物が分子内に-NH-基、またはアミノ基を有する場合、これらの基が保護基により保護された化合物；および
- 3) 式(1)の化合物が分子内にカルボキシル基を有する場合、当該カルボキシル基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換された化合物、などが含まれる。

[0089] ここで、水酸基の保護基の例には、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノカルボニル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アリール $C_1-C_6$ アルキル基、ヘテロアリール $C_1-C_6$ アルキル基、アリール $C_1-C_6$ アルキルアミノカルボニル基、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、((アミノ $C_1-C_6$ アルキル)カルボニルオキシ) $C_1-C_6$ アルキル基、不

飽和ヘテロ環カルボニルオキシ $C_1-C_6$ アルキル基などが含まれる。また、保護された水酸基は、天然型あるいは非天然型アミノ酸のエステル、ジペプチドのエステル、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのエステルであってもよい。好ましい水酸基の保護基には、アセチル基、グリシル基、ザルコシル基、アラニル基、ロイシル基、または(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサロ-4-イル)メチル基、などが含まれる。

[0090]  $-NH-$ 基またはアミノ基の保護基の例には、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノカルボニル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アリール $C_1-C_6$ アルキル基、ヘテロアリール $C_1-C_6$ アルキル基、(アリール $C_1-C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基などが含まれる。また、保護された $-NH-$ 基またはアミノ基は、天然型あるいは非天然型アミノ酸のアミド、ジペプチドのアミド、トリペプチドのアミドおよびテトラペプチドのアミドであってもよい。好ましいアミノ基の保護基には、アセチル基、グリシル基、ザルコシル基、アラニル基、ロイシル基、または(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサロ-4-イル)メチル基、などが含まれる。

[0091] また、アミノ基は保護されることにより、フタル酸イミド基、コハク酸イミド基、グルタル酸イミド基、1-ピロリル基などの飽和または不飽和ヘテロ環基を形成していてもよい。

[0092] カルボキシル基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換される場合、当該エステル基の例には、 $C_1-C_6$ アルキルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、アリール $C_1-C_6$ アルキルエステル、ヘテロアリール $C_1-C_6$ アルキルエステル、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキルエステル、アリールオキシ $C_1-C_6$ アルキルエステル、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキルエステル、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキルエステル、アミノ $C_1-C_6$ アルキルエステル、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキルエステル、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキルエステルなどが含まれる。好ましいエステル基には、メチルエステル基、エチルエステル基、2-ヒドロキシエチルエステルまたは2-(ジメチルアミノ)エチルエステル基などが含まれる。

[0093] 当該アミド基は、例えば $-C(=O)NR^{21}R^{22}$ で示されるアミド基であり、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、例えば、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アリールオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、水酸基、アルコキシ基から独立に選択されうる。R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は、好ましくは、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基、または2-(ジメチルアミノ)エチル基である。

[0094] 本発明の式(1)で表される化合物としてより具体的には例えば以下に記載するものをあげることができるが本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

[0095] [表1-1]



	構造式	化合物名	実施例 番号
1		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア	実施例 1
2		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア	実施例 2
3		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-インドール-1-イルフェニル)ウレア	実施例 3
4		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-プリン-7-イルフェニル)ウレア	実施例 4
5		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-プリン-9-イルフェニル)ウレア	実施例 5
6		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア	実施例 6
7		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア	実施例 7
8		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア	実施例 8
9		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(5-シアノインドール-1-イル)フェニル)ウレア	実施例 9
10		1-(4-ベンゾイミダゾール-1-イルフェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	実施例 10
11		1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミド	実施例 11
12		1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-インドール-4-カルボン酸メチルアミド	実施例 12
13		1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルアミド	実施例 13

[0096] [表1-2]

14		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-カルボン酸、チアゾール-2-イルアミド	実施例 14
15		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸、メチルアミド	実施例 15
16		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-2-フルオロフェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸、tert-ブチル エステル	実施例 16
17		1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア、塩酸塩	実施例 17
18		酢酸 1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-1H-インドール-4-イル エステル	実施例 18
19		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-ヒドロキシインドール-1-イル)フェニル]ウレア	実施例 19
20		[2-(1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]メチルカルバミン酸、tert-ブチルエステル	実施例 20
21		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-[4-(2-メチルアミノエトキシ)インドール-1-イル]フェニル]ウレア、塩酸塩	実施例 21
22		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-[4-(2-モルホリジ-4-イルエトキシ)インドール-1-イル]フェニル]ウレア	実施例 22
23		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-[4-(2-ピペラジシン-1-イルエトキシ)インドール-1-イル]フェニル]ウレア、塩酸塩	実施例 23
24		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミジン	実施例 24
25		1-[4-[3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-1H-インドール-6-カルボキサミジン	実施例 25
26		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル]ウレア	実施例 26
27		1-[4-[5-(5-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	実施例 27

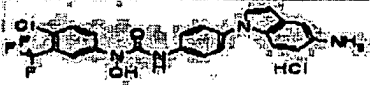



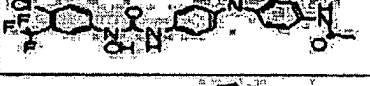






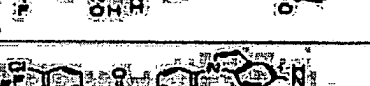

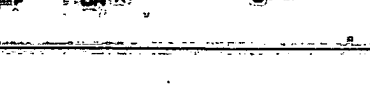
[0097] [表1-3]

28		1-[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-[5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル-1-イル]フェニル)ウレア	実施例 28
29		1-[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル)ウレア	実施例 29
30		1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 30
31		1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(3,5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 31
32		1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 32
33		1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 33
34		1-[4-(2-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 34
35		1-[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-[6-(2-メトキシエチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 35
36		1-[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-[6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 36
37		1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 37
38		1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 38
39		1-[4-(6-アミノベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 39
40		1-[4-(6-アミノベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩	実施例 40
41		1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)アセトアミド	実施例 41

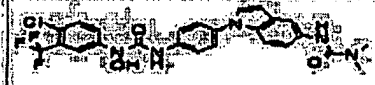
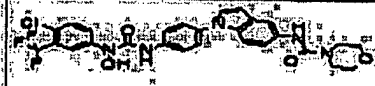


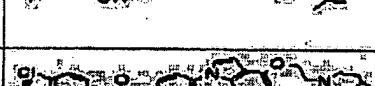








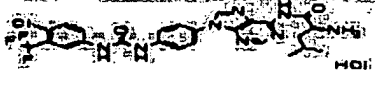
42		N-[1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-ベンズイミダゾニル-5-イル]オキサゾアミド	実施例 42
43		1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-ベンズイミダゾニル-5-イル]カルバミシン酸 エチルエステル	実施例 43
44		1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-ベンズイミダゾニル-5-イル]カルバミシン酸 2-オキソエチルエステル	実施例 44
45		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]フェニル)ウレア	実施例 45
46		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-プリシ-7-イル]フェニル)ウレア	実施例 46
47		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-プリシ-8-イル]フェニル)ウレア	実施例 47
48		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(シ-tert-ブチル)キシカルボニルアミド]プリン-9-イル]フェニル]-3-ヒドロキシウレア	実施例 48
49		1-[4-(6-アミダプリン-9-イル]フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア 塩酸塩	実施例 49
50		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-[4-(6-(メチル)プリン-9-イル]フェニル)ウレア	実施例 50
51		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]フェニル)ウレア	実施例 51
52		1-[4-(6-クロロプリン-9-イル]フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア	実施例 52
53		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル)ウレア	実施例 53
54		1-[4-[6-(ベンジル)メチルアミノ]プリン-9-イル]フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア	実施例 54
55		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-[4-(6-キルホリン-4-イル]プリン-9-イル]フェニル)ウレア	実施例 55

[0099] [表1-5]

56		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-[4-(6-ジメチルアミノピリジン-9-イル)フェニル]ピラゾール-5-ヒドロキシウレア	実施例 56
57		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-[6-(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]ピリジン-9-イル)フェニル)ウレア	実施例 57
58		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 58
59		1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア塩酸塩	実施例 59
60		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 60
61		1-[4-(4-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア塩酸塩	実施例 61
62		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-9-イル)フェニル]-1-ヒドロキシウレア	実施例 62
63		1-[4-(6-アミノピリジン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩	実施例 63
64		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]-2-フルオロフェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 64
65		3-(4-(5-アミノインドール-1-イル)-3-フルオロフェニル)-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア	実施例 65
66		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-1-[4-(6-メチルピリジン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 66
67		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-シアミノインドール-1-イル)フェニル]-1-ヒドロキシウレア	実施例 67
68		3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-[4-(6-ジメチルアミノピリジン-9-イル)フェニル]-3-ヒドロキシウレア	実施例 68
69		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	実施例 69

70.		N-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩	実施例 70
71.		N-[4-(4-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩	実施例 71
72.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-カルボキシ酸メチルアミド	実施例 72
73.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)-2-メチルプロピオンアミド	実施例 73
74.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)アセトアミド	実施例 74
75.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)ペンタンアミド	実施例 75
76.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)デカンアミド	実施例 76
77.		(1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミシン酸メチルエステル	実施例 77
78.		(1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミシン酸エチルエステル	実施例 78
79.		(1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミシン酸ペンチルエステル	実施例 79
80.		(1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミシン酸デシルエステル	実施例 80
81.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)-3-メチルブチルアミド	実施例 81
82.		N-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)-3-ジメチルブチルアミド	実施例 82
83.		(1-[4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-1H-インドール-5-イル)カルバミシン酸2-メトキシエチルエステル	実施例 83

[0101] [表1-7]

84		3-[1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルベンザン酸	実施例 84
85		3-[1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルベンザン酸	実施例 85
86		(2S,3S)-2-アミノ-3-メチルベンザン酸 [1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル]アミド	実施例 86
87		(S)-2-アミノ-N-[1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル]-1H-インドール-5-イル]-3-メチルベンザン酸アミド	実施例 87
88		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(2-メルホリシ-4-イル-エトキシ)インドール-1-イル]フェニル]ウレア	実施例 88
89		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア	実施例 89
90		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア	実施例 90
91		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア	実施例 91
92		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド	実施例 92
93		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メチルアミド	実施例 93
94		1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボキシサリジン塩酸塩	実施例 94
95		N'-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボキシサリジン塩酸塩	実施例 95
96		(S)-2-アミノ-4-メチルベンザン酸 (9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボキシサリジン塩酸塩	実施例 96
97		2-アミノ-N-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(5-オキソイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボキシサリジン塩酸塩	実施例 97

[0102] [表1-8]



98		N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-2-メチルアミノ)アセトアミド塩酸塩	実施例 98
99		(S)-2-ヒドリジン-2-カルボン酸 (9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-2-メチルアミノ)アセトアミド塩酸塩	実施例 99
100		(S)-2-アミノ-N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-メチルブチルアミド塩酸塩	実施例 100
101		(S)-2-アミノ-N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3,3-ジメチルブチルアミド塩酸塩	実施例 101
102		(R)-2-アミノ-N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-メチルブチルアミド塩酸塩	実施例 102
103		(S)-4-アミノ-4-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)カルバモイル)ブタン酸塩酸塩	実施例 103
104		(S)-2-アミノ-4-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)カルバモイル)ブタン酸塩酸塩	実施例 104
105		(S)-2,6-ジアミノヘキサノ酸 (9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)アミド塩酸塩	実施例 105
106		(S)-4-メチル-2-メチルアミノペンタン酸 (9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)アミド塩酸塩	実施例 106
107		ペンタン酸 (9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)アミド	実施例 107
108		N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド	実施例 108
109		N-(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)アセトアミド	実施例 109
110		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(6-(ジメタンスルホニルアミノ)プリン-9-イル)フェニル)ウレア	実施例 110
111		(9-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸ベンチルエステル	実施例 111

[0103] [表1-9]



112		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 エチル エステル	実施例 112
113		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 イソプロピル エステル	実施例 113
114		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 アリル エステル	実施例 114
115		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-メトキシエチル エステル	実施例 115
116		1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-[6-(2-オキソ-2-オキサゾリン-3-イル)プリン-9-イル]フェニル]ウレア	実施例 116
117		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-メチルアミノエチル エステル 塩酸塩	実施例 117
118		(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-アミノエチル エステル 塩酸塩	実施例 118
119		1-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-3-プロピルウレア	実施例 119
120		1-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-3-シクロヘキシルウレア	実施例 120
121		1-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-3-エチルウレア	実施例 121
122		1-アリル-3-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)ウレア	実施例 122
123		1-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-3-メチルウレア	
124		3-(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-1-メチルウレア	
125		モルボリン-4-カルボキシ酸 (9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-アミド	

[0104] [表1-10]

126		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-イソプロピルウレア
127		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-イソプロピルウレア
128		1-ブチル-3-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)ウレア
129		1-tert-ブチル-3-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)ウレア
130		1-sec-ブチル-3-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)ウレア
131		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-イソブチルウレア
132		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1,3-ジメチルウレア
133		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1,3,3-トリメチルウレア
134		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-エチル-1-メチルウレア
135		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1-メチル-3-プロピルウレア
136		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-イソプロピル-1-メチルウレア
137		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルウレア
138		1-(9-((4-((3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-エチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

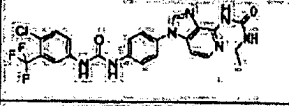
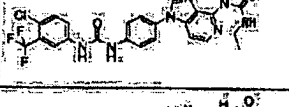
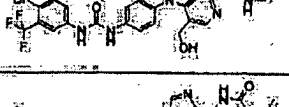
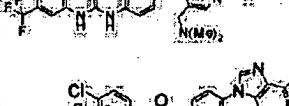
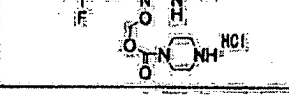
[0105] [表1-11]

139		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-(2-メトキシエチル)-3-メチルウレア
140		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-エチル-(2-メトキシエチル)ウレア
141		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-メチルウレア
142		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-エチルウレア
143		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(6-(2-オキシ-イミダゾリジン-1-イル)-プリン-9-イル)フェニル)ウレア
144		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(6-(3-メチル-2-オキシ-イミダゾリジン-1-イル)-プリン-9-イル)フェニル)ウレア
145		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア
146		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ウレア
147		1-(2-アミノエチル)-3-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)ウレア
148		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア
149		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-9H-プリン-6-イル)-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア
150		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-8-ジメチルアミノ-9H-プリン-6-イル)-3-エチルウレア
151		1-(9-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-8-ヒドロキシメチル-9H-プリン-6-イル)-3-エチルウレア

[0106] [表1-12]

152		1-[9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-8-メトキシメチル-9H-プリン-6-イル]-3-エチルウレア
153		1-[9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-8-ジメチルアミノメチル-9H-プリン-6-イル]-3-エチルウレア
154		9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-カルボン酸メチルアミド
155		1-[4-[6-(2-アミノ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
156		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(2-メチルアミノ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル]ウレア
157		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル]ウレア
158		1-[4-[6-アリルアミノ-プリン-9-イル]フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
159		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル]ウレア
160		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-[6-(2,3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル]ウレア
161		9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イルアミド酢酸
162		2-[9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イルアミド]-ペンタジカルボン酸
163		1-[4-(4-アミノイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
164		1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-メチルアミノ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア

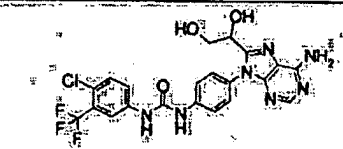
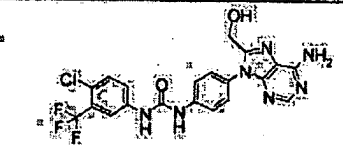
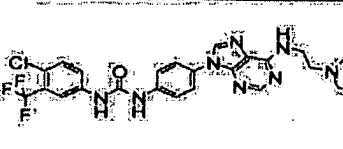
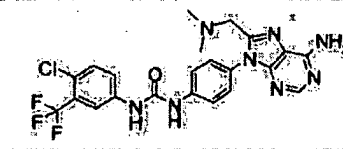
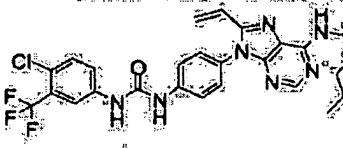
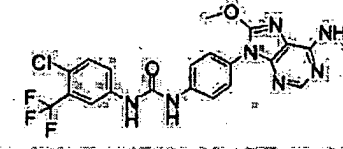
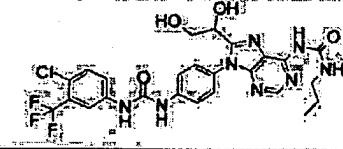
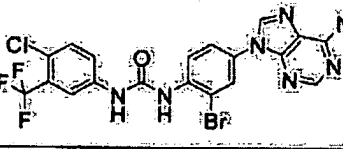
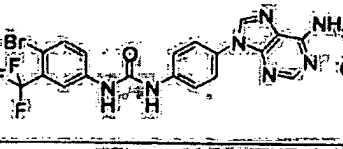
[0107] [表1-13]

165		1-((1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)-3-エチルウレア	
166		1-((1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)-3-エチル-1-(4-ヒドロキシメチル)ウレア	
167		1-((1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-7-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)-3-エチルウレア	
168		1-((1-(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル)-7-ジメチルアミノメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)-3-エチルウレア	
169		3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(1-ヒドロキシカルボニルオキシメトキシ)ウレア塩酸塩	

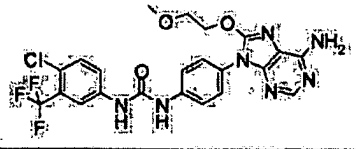
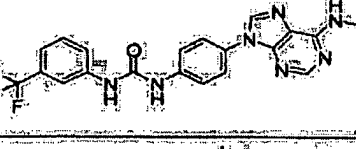
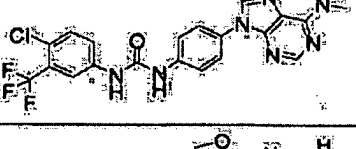
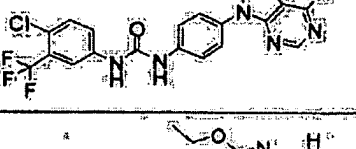
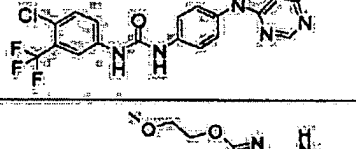
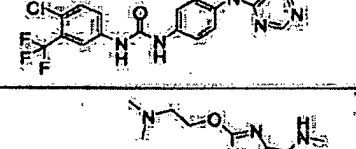
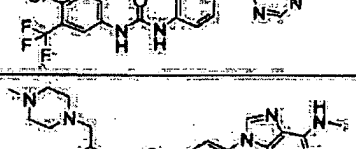
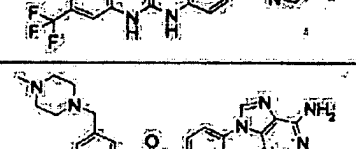
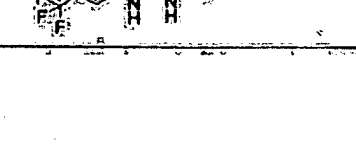
[0108] [表2-1]

	構造式	化合物名	実施例 番号
1		1-[(9-[(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-9H-プリン-6-イル)]-1-メチル-3-プロピルウレア	実施例 123
2		1-[(9-[(4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-9H-プリン-6-イル)]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア	実施例 124
3		1-[(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-[6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]プリン-9-イル)フェニル)ウレア	実施例 125
4		1-[(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イル-プリン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 126
5		1-[(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(ベンチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 127
6		1-[(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-ピペラジン-1-イル-プリン-9-イル)フェニル]ウレア塩酸塩	実施例 128
7		1-[(4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	実施例 129
8		1-[(4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	実施例 130

[0109] [表2-2]

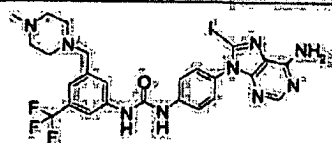
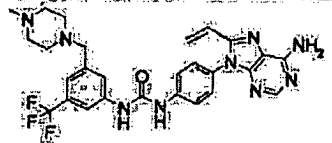
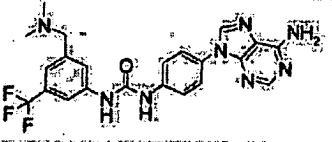
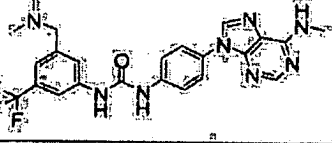
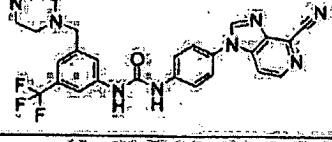
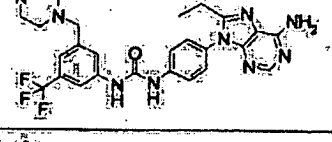
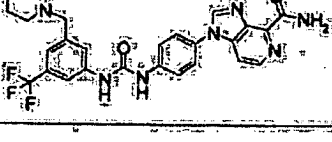
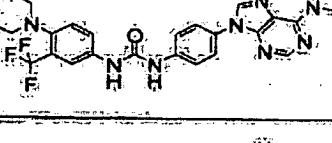
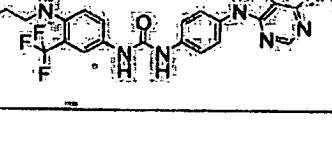
9		1- [4- [6-アミノ-8- (1,2-ジヒドロキシエチル) プリン-9-イル] フェニル] -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.3.1
10		1- [4- (6-アミノ-8- (ヒドロキシメチル) プリン-9-イル) フェニル] -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.3.2
11		1- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- [6- (2-モルホリル-4-イル-エチルアミノ) プリン-9-イル] フェニル] ウレア	実施例 1.3.3
12		1- [4- (6-アミノ-8-ジメチルアミノメチル-プリン-9-イル) フェニル] -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.3.4
13		1- (9- [4- [3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド] フェニル] -8-ビニル-9H-プリン-6-イル) -3-プロピルウレア	実施例 1.3.5
14		1- [4- (6-アミノ-8-メトキシプリン-9-イル) フェニル] -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.3.6
15		1- [9- [4- [3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド] フェニル] -8- (1,2-ジヒドロキシエチル) -9H-プリン-6-イル] -3-プロピルウレア	実施例 1.3.7
16		1- [4- (6-アミノプリン-9-イル) -2-プロモフェニル] -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.3.8
17		1- [4- (6-アミダプリン-9-イル) フェニル] -3- (4-プロモ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア塩酸塩	実施例 1.3.9

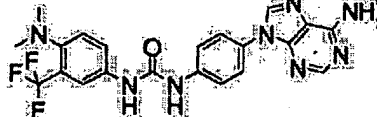
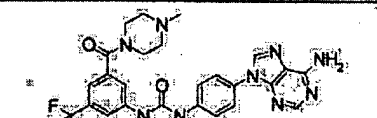
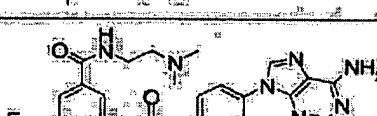
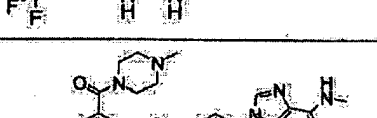
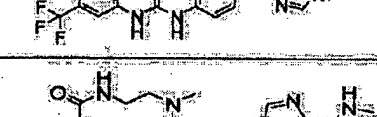
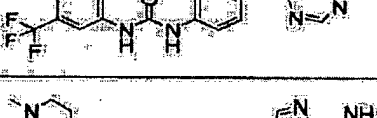
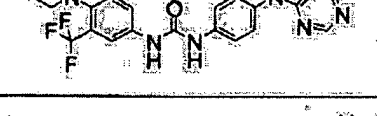
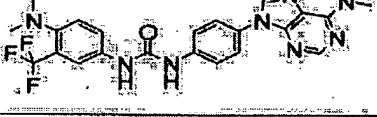
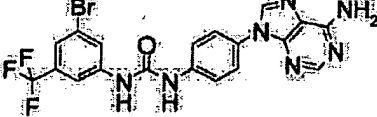
[0110] [表2-3]

18		1- [4- [6-アミノ-8- (2-メトキシ-エトキシ) プリジ-9-イル] -フェニル] -3- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア]	実施例 1.4.0
19		1- [4- [6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル] -フェニル] -3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 1.4.1
20		1- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (8-エト-6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル) フェニル] ウレア]	実施例 1.4.2
21		1- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (8-メトキシ-6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル) フェニル] ウレア]	実施例 1.4.3
22		1- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (8-エトキシ-6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル) フェニル] ウレア]	実施例 1.4.4
23		1- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- [8- (2-メトキシ-エトキシ) -6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル] フェニル] ウレア]	実施例 1.4.5
24		1- [4- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- [8- (2-メチルアミノ-エトキシ) -6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル] フェニル] ウレア]	実施例 1.4.6
25		1- [4- [6- (メチルアミノ) プリジ-9-イル] -フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジシ-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア]	実施例 1.4.7
26		1- [4- [6-アミノプリジ-9-イル] フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジシ-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア]	実施例 1.4.8

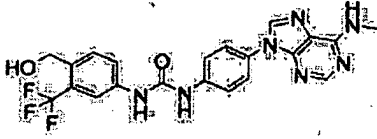
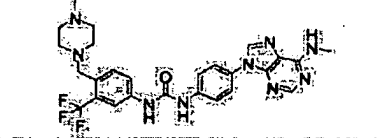
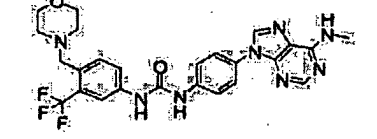
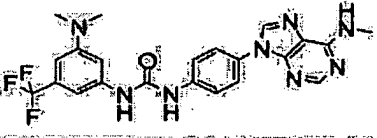
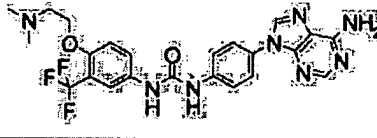
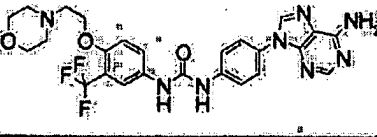
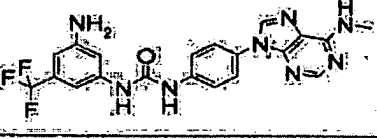
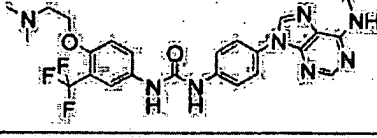
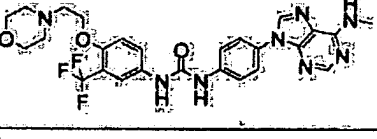
[0111] [表2-4]



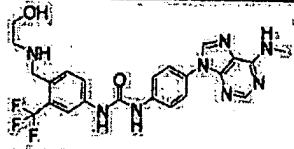
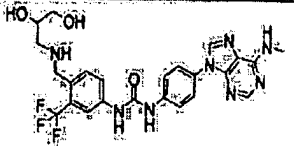
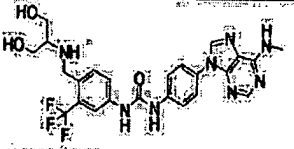
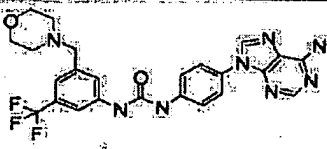
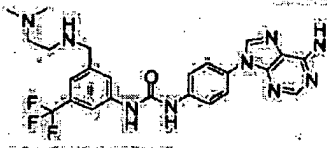
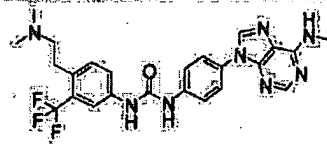
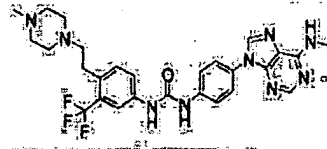
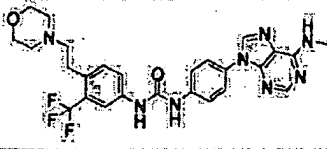
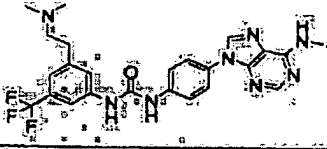
27		1- [4- (6-アミノ-8-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロプリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 149
28		1- [4- (6-アミノ-8-ピリジルプリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 150
29		1- [4- (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (3-ジメチルアミノメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 151
30		1- [3- (3-ジメチルアミノメチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 152
31		1- [4- (4-シアノ-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-1-イル) フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 153
32		1- [4- (6-アミノ-8-エチルプリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 154
33		1- [4- [3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレイド] -フェニル] -4-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-4-カルボン酸 アミド	実施例 155
34		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 156
35		1- [4- (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [4- [ (2-ジメチルアミノエチル) -メチルアミノ] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 157

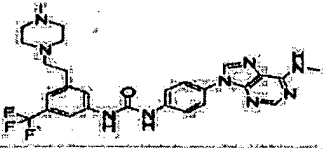
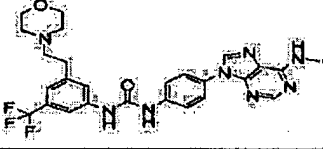
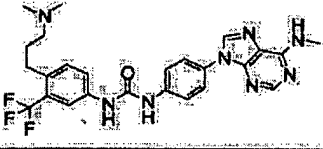
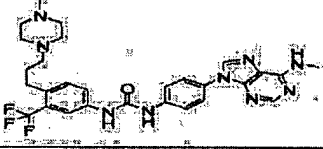
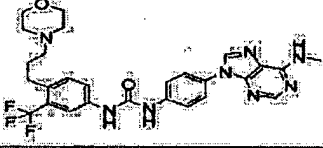
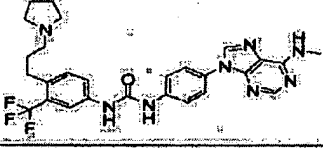
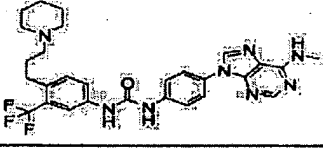
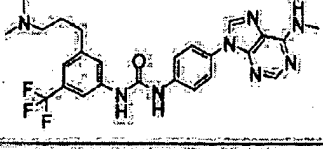
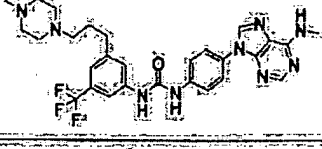
36		1- [4= (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- (4-ジメチルアミノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.5.8
37		1- [4= (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [3= (4-メチルピペラジシン-1-カルボニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 1.5.9
38		3- (3- [4= (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] ウレイド) -N- (2-ジメチルアミノエチル) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	実施例 1.6.0
39		1- [4= (6= (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3= (4-メチルピペラジシン-1-カルボニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 1.6.1
40		N= (2-ジメチルアミノエチル) -3- [3= [4= (6= (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレイド] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	実施例 1.6.2
41		1- [4= (6=アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [4= (4-メチルピペラジシン-1-イル) -3= (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 1.6.3
42		1- (4-ジメチルアミノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3= [4= (6= (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 1.6.4
43		1= [4= (6=アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- (3-ブromo-5- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 1.6.5
44		1= [4= (1,2-ジヒドロキシエチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3= [4= (6= (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 1.6.6

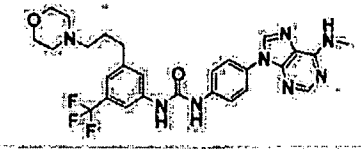
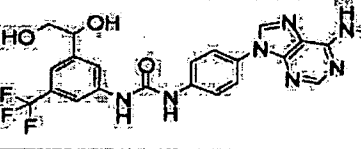
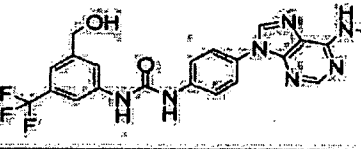
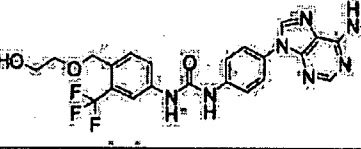
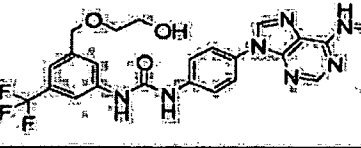
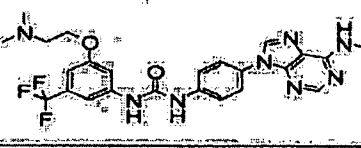
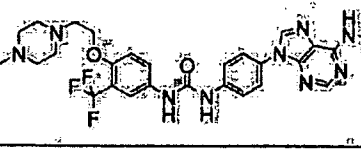
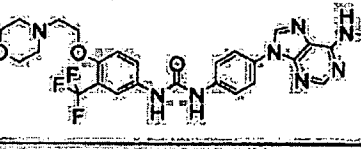
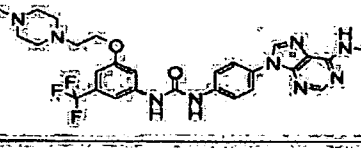
[0113] [表2-6]

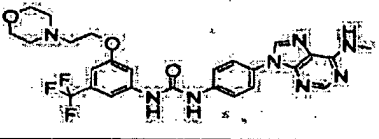
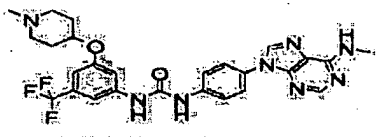
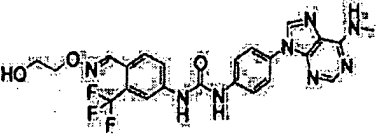
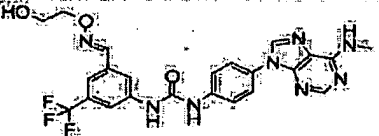
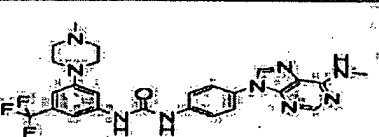
45		1- [4- (6- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 167
46		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 168
47		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- (4-モルホリン-4-イルメチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 169
48		1- (3-ジメチルアミノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 170
49		1- [4- (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 171
50		1- [4- (6-アミノプリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -3-トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 172
51		1- (3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 173
52		1- [4- (2-ジメチルアミノエトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 174
53		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 175

54		N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	実施例 1-7-6
55		3-[[3-[[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド]-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]	実施例 1-7-7
56		3-[[3-[[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]	実施例 1-7-8
57		N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-[[3-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]	実施例 1-7-9
58		3-[[3-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド]-N-(2-モルホリシ-4-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]	実施例 1-8-0
59		1-[[4-(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド]	実施例 1-8-1
60		1-[[4-(2-ジメチルアミノ-エチル)アミノ]-メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド]	実施例 1-8-2
61		1-[[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]	実施例 1-8-3
62		1-[[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]	実施例 1-8-4

63		1- [4- [ (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) -メチル] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
64		1- [4- [ (2,3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ) -メチル] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
65		1- [4- [ (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシ-メチル-エチルアミノ) -メチル] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
66		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- (3-モルホリン-4-イルメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	
67		1- [3- [ (2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -メチル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
68		1- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 185
69		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- [2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 186
70		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 187
71		1- [3- (2-ジメチルアミノ-エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 188

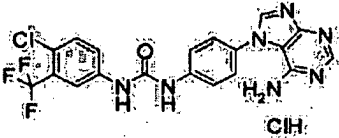
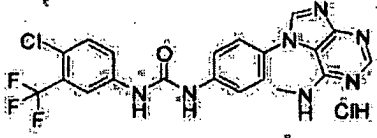
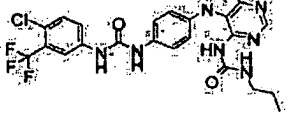
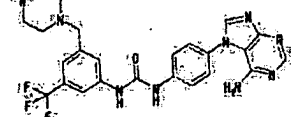
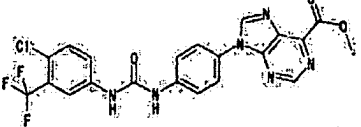
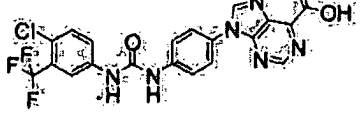
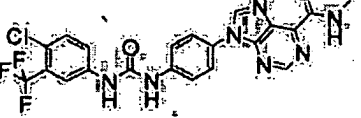
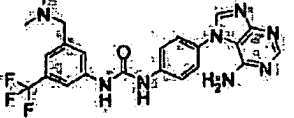
72		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[3-(2-(4-メチル-ピペラジシ-1-ニール)-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 189
73		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[3-(2-モルホリン-4-ニール-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 190
74		1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]ウレア	実施例 191
75		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[4-(3-(4-メチル-ピペラジシ-1-ニール)-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 192
76		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[4-(3-モルホリン-4-ニール-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 193
77		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[4-(3-ピペラジシ-1-ニール-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 194
78		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[4-(3-ピペラジシ-1-ニール)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 195
79		1-[3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]ウレア	
80		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリシ-9-ニール)フェニル]-3-[3-(3-(4-メチル-ピペラジシ-1-ニール)-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	

81		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (3-メチル-4-エチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア]	
82		1- [3- (1,2-ジヒドロキシ-エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
83		1- (3-ヒドロキシメチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
84		1- [4- (2-ヒドロキシ-エトキシメチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
85		1- [3- (2-ヒドロキシ-エトキシメチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
86		1- [3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 19:6
87		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2- (4-メチル-2-ピリジン-1-イル) -エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	
88		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (2- (4-メチル-2-ピリジン-1-イル) -エトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	
89		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (2- (4-メチル-2-ピリジン-1-イル) -エトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	

90		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (2-モルホリシ-4-イル-エトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	
91		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (1-メチル-ピペラジジ-4-イルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 1.9.7
92		1- [4- [ (2-ヒドロキシ-エトキシイミノ) -メチル] -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
93		1- [3- [ (2-ヒドロキシ-エトキシイミノ) メチル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	
94		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (4-メチル-ピペラジジ-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	

[0119] [表3-1]

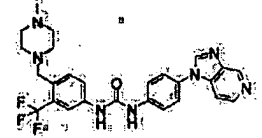
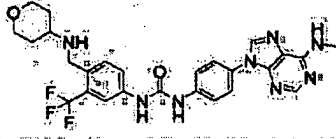
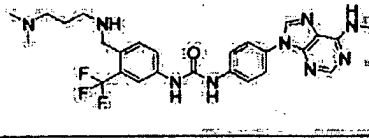
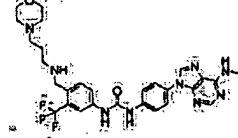
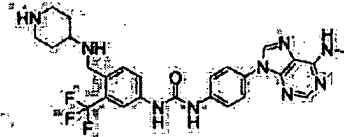
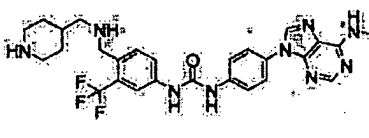
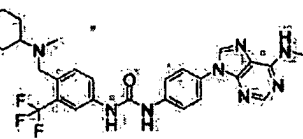
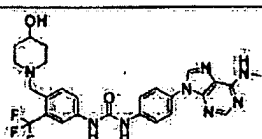


	構造式	化合物名	実施例 番号
1		1 = [4 = (6-アミノプリン-7-イル)フェニル] - 3 - (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) ウレア 塩酸塩	実施例 198
2		1 = (4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - [4 - (6-(メチルアミノ)プリン-7-イル)フェニル] ウレア塩酸塩	実施例 199
3		1 = (7-((4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル)-7H-プリン-6-イル) - 3-プロピル)ウレア	実施例 200
4		1 = [4 - (6-アミノプリン-7-イル)フェニル] - 3 = [3 = (4-メチル-1-pyrazolyl)-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ウレア	実施例 201
5		9 = (4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル) - 9H-プリン-6-カルボン酸)メチル エステル	実施例 202
6		9 = (4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル) - 9H-プリン-6-カルボン酸	実施例 203
7		9 = (4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル) - 9H-プリン-6-カルボン酸)メチルアミド	実施例 204
8		1 = [4 - (6-アミノプリン-7-イル)フェニル] - 3 = (3-((3-メチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	実施例 205

[0120] [表3-2]

9		3 = {3 = [4 = (6 = アミノプリン-9-イル) フェニル] ウレイド} - N - (2 = (ジメチルアミノ) エチル) - 5 = (トリフルオロメチル) ベンズアミド	実施例 208
10		1 = [4 = (6 = アミノプリン-9-イル) フェニル] - 3 = [3 = (4 = メチル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 5 = (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 207
11		3 = {3 = [4 = (6 = アミノプリン-9-イル) フェニル] ウレイド} - N - (2 = モルホリン-4-イル) エチル - 5 = (トリフルオロメチル) ベンズアミド	実施例 208
12		1 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] - 3 = (4 = ピペラジン-1-イル) メチル - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 209
13		1 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] - 3 = (4 = ピロリジン-1-イル) メチル - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 210
14		1 = [4 = (4 = エチル-ピペラジン-1-イル) メチル] - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 211
15		1 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] - 3 = [4 = [(2 = ピロリジン-1-イル) エチルアミノ] メチル] - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 212
16		1 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] - 3 = (4 = ピペラジン-1-イル) メチル - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 213
17		1 = (4 = (シクロヘキシルアミノ) メチル - 3 = (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 = [4 = (6 = (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 214

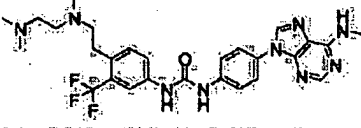
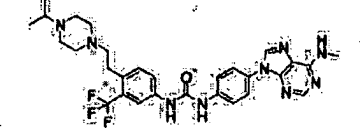
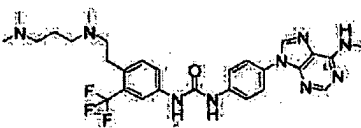
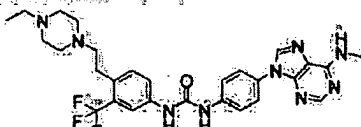
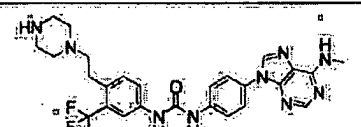
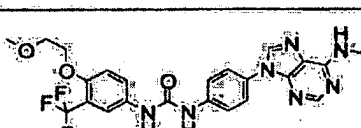
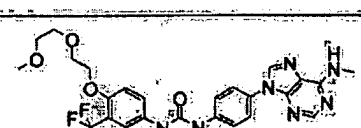
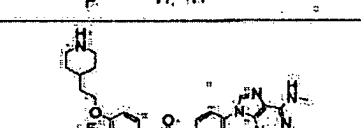

[0121] [表3-3]

18		1-〔4-〔(4-イミダゾール〔4, 5-c〕ピリジン-1-イル)フェニル〕-3-〔4-〔(4-メチル-1H-ピペラジン-1-イル)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕〕〕ウレア	実施例 215
19		1-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕-3-〔4-〔(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ〕メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕〕ウレア	実施例 216
20		1-〔4-〔(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕〕ウレア	実施例 217
21		1-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕-3-〔4-〔(3-モルホリン-4-イル)プロピルアミノ)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕〕ウレア	実施例 218
22		1-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕-3-〔4-〔(ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕〕ウレア	実施例 219
23		1-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕-3-〔4-〔(ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕〕ウレア	実施例 220
24		1-〔4-〔(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕〕ウレア	実施例 221
25		1-〔4-〔(4-アミノ-1H-ピペリジン-1-イル)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕〕ウレア	実施例 222
26		1-〔4-〔(4-ヒドロキシ-1H-ピペリジン-1-イル)メチル〕-3-〔(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-〔4-〔(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル〕〕ウレア	実施例 223

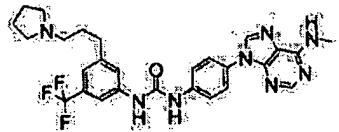
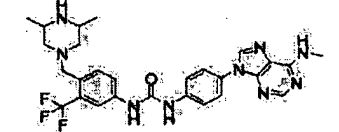
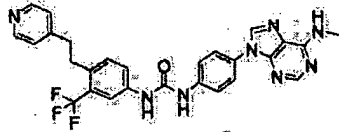
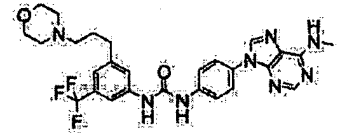
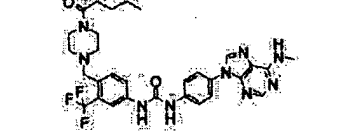
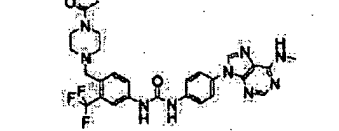
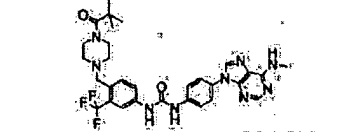
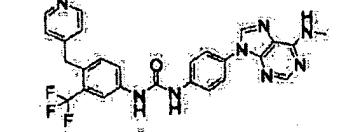
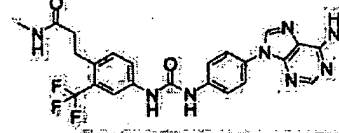
[0122] [表3-4]

27		1- (4- ( (2- (ジメチルアミノ) エチル) =メチルアミノ) =メチル) =3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 224
28		1- [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 225
29		1- (4- ( (3- (ジメチルアミノ) プロピル) =メチルアミノ) メチル) =3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 226
30		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (2-ピペラジン-1-イル-エチル) =5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 227
31		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [3- (2-ピペラジン-1-イル-エチル) =5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 228
32		1- [4- (3- (ジメチルアミノ) プロポキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] =3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 229
33		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] =3- [4- (2-ピペラジン-1-イル-エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 230
34		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2-ピペラジン-1-イル-エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 231
35		1- [4- [2- (シクロヘキシル-メチルアミノ) エチル] =3- (トリフルオロメチル) フェニル] =3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 232

[0123] [表3-5]

36		1- (4- (2- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -メチルアミノ) -エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 233
37		1- [4- (2- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 234
38		1- (4- (2- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -メチルアミノ) エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 235
39		1- [4- (2- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 236
40		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2- (ピペラジン-1-イル-エチル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 237
41		1- [4- (2- (2-メトキシ-エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 238
42		1- [4- (2- (2-メトキシ-エトキシ) エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] ウレア	実施例 239
43		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (2- (ピペラジン-4-イル-エトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア	実施例 240
44		1- [4- (6- (メチルアミノ) プリン-9-イル) フェニル] -3- [4- (ピペラジン-4-イル-メトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア	実施例 241

[0124] [表3-6]

45		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 242
46		1-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 243
47		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピロリジン-4-イル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 244
48		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 245
49		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-ペンタノイル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 246
50		1-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 247
51		1-[4-[4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア	実施例 248
52		1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ピロリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	実施例 249
53		N-メチル-3-(4-[3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)-フェニル]ウレイド]-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオジアミド	実施例 250

[0125] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts,

“Protective Groups in Organic Sythesis”(第2版, John Wiley & Sons 1991)に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(1)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

[0126] 代表的製造方法

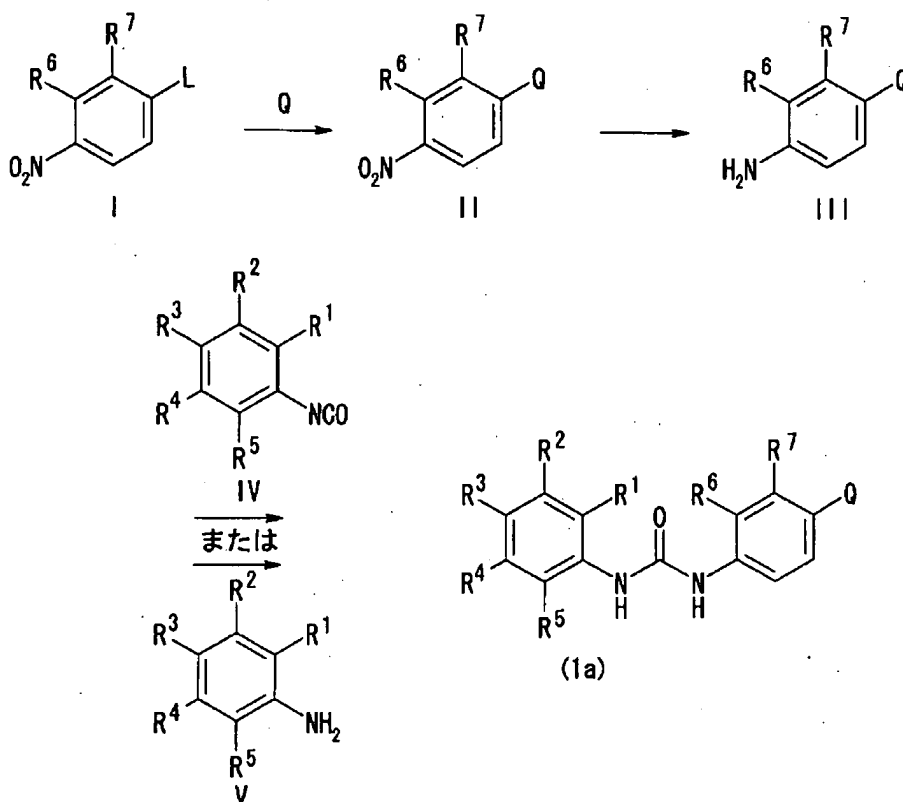
製造方法1

本発明の式(1)であらわされる化合物は、例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。なお以下の反応工程1〜4-7およびその説明において、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $Q$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $W$ 、 $Ra$ 、 $Rb$ 、 $Ra'$ 、 $Rb'$ 、 $Rc$ 、 $Rc'$ 、 $Rd$ 、および $Rd'$ は前記式(1)に記載のものと同意義である。また $L$ は、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、およびp-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基であり、 $PG$ は、例えばアセチル基などの $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などの $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアリール $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、およびt-ブチルジメチルシリル基などのトリ $C_1-C_6$ アルキルシリル基等の保護基を表す。

[0127] 1. 式(1)の $Z^1$ および $Z^2$ がともにHである場合の化合物(1a)の一般的合成法

反応工程1

[0128] [化11]



[0129] 4-ヘテロアリールニトロベンゼン誘導体(II)は、公知の文献(Ichikawa, J. ら、J. Org. Chem.、第61巻(8)、第2763-2769頁、1996年)に記載の方法あるいは類似の方法により製造することができる。この方法ではニトロベンゼン誘導体(I)をヘテロアリール誘導体Qと、適当な塩基の存在下(例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムt-ブトキシド)、適当な溶媒中(例えばDMF(ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド))において反応させることで4-ヘテロアリールニトロベンゼン誘導体(II)を得る。得られた4-ヘテロアリールニトロベンゼン誘導体(II)を単離精製後、公知の方法(例えば接触還元)により4-ヘテロアリールアニリン誘導体(III)に還元する。得られた4-ヘテロアリールアニリン誘導体(III)を適当な溶媒中(例えばジクロロメタン、THF)、アリールイソシアネート誘導体(IV)と反応させることにより式(1a)で表される化合物を得ることができる。アリールイソシアネート誘導体(IV)は市販試薬を利用することにより、もしくは公知の文献(Knolker, H. J. ら、Angew. Chem

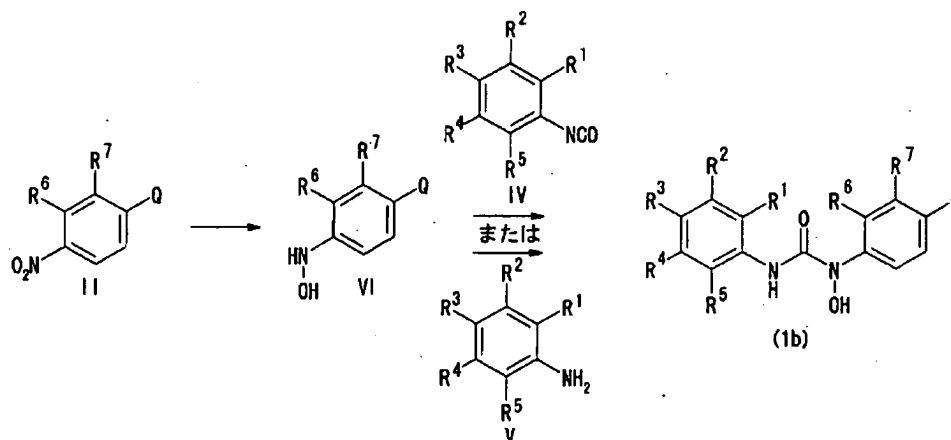


. Int. Ed. Engl.、第34巻(22)、第2497-2500頁、1995年)に記載された方法あるいは類似の方法を用いることにより容易に入手することができる。また式(1a)で表される化合物は公知の文献(Nicolaou, K. C. ら、J. Am. Chem. Soc.、第122巻(12)、第2966-2967頁、2000年; Macor, J. E. ら、Tetrahedron Lett.、第40巻(14)、第2733-2736頁、1999年; Kitteringham, J. ら、Synth. Commun.、第30巻(11)、第1937-1943頁、2000年)に記載された方法あるいは類似の方法を用いることでも製造することができる。すなわち4-ヘテロアリールアニリン誘導体(III)を適当な溶媒中(例えばジクロロメタン、またはTHF(テトラヒドロフラン)など)、ウレア化試薬(例えばカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロギ酸p-ニトロフェニル)および適当な塩基(例えばピリジン、トリエチルアミン、ハニグ塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミン))の存在下、アニリン誘導体(V)と反応させることによっても得ることができる。

[0130] 2. 式(1)のZ<sup>1</sup>がH、Z<sup>2</sup>がOHである場合の化合物(1b)の一般的合成法

#### 反応工程2

[0131] [化12]



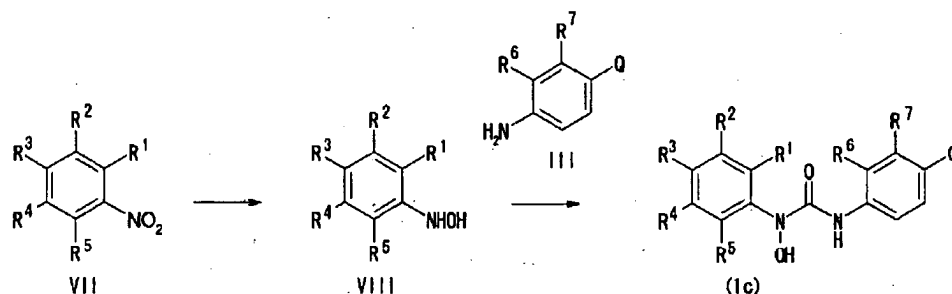
[0132] 反応工程2においては反応工程1で得られる4-ヘテロアリールニトロベンゼン誘導体(II)を単離精製後、公知の文献(Panetta, C. A. ら、J. Org. Chem.、第34巻、第2773頁、1969年)に記載された方法あるいは類似の方法を用いて4-ヘテロアリールフェニルヒドロキシルアミン誘導体(VI)に還元する。得られた4-ヘテロアリー

ルフェニルヒドロキシルアミン誘導体(VI)を反応工程1と同様にしてアリールイソシアネート誘導体(IV)と反応させることにより式(1b)で表される化合物を得ることができる。また式(1b)で表される化合物は反応工程1と同様に公知の文献(Nicolaou, K. C. ら, J. Am. Chem. Soc., 第122巻(12)、第2966-2967頁、2000年; Macor, J. E. ら, Tetrahedron Lett., 第40巻(14)、第2733-2736頁、1999年、Kitteringham, J. ら, Synth. Commun., 第30巻(11)、第1937-1943頁、2000年)に記載された方法あるいは類似の方法を用いて4-ヘテロアリールヒドロキシルアミン誘導体(VI)およびアニリン誘導体(V)から製造することもできる。

[0133] 3. 式(1)のZ<sup>1</sup>がOH、Z<sup>2</sup>がHである場合の化合物(1c)の一般的合成法

### 反応工程3

[0134] [化13]



[0135] 反応工程3において用いるニトロベンゼン誘導体(VII)は、市販試薬を利用することにより、もしくは公知の方法(例えば芳香族ニトロ化反応)を用いることにより容易に入手することができる。ニトロベンゼン誘導体(VII)を反応工程2と同様にしてフェニルヒドロキシルアミン誘導体(VIII)に還元する。得られたフェニルヒドロキシルアミン誘導体(VIII)を、反応工程2と同様にして、反応工程1において得られる4-ヘテロアリールアニリン誘導体(III)と反応させることで製造することができる。

[0136] 4. ヘテロアリール基Q上の置換基Wの官能基変換

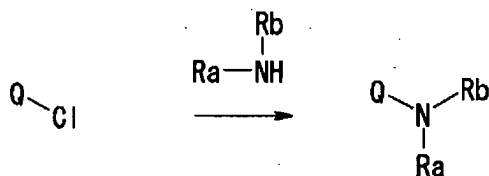
反応工程1-3における化合物(1a)-(1c)は公知の有機化学的手法を用いてヘテロアリール基上の官能基Wを官能基変換することにより更に誘導化することが可能である。また反応工程1-3における出発物質Q、中間体である(II)の段階で同様の

官能基を変換した後更に反応工程1〜3を行うことで誘導体を得ることも可能である。官能基変換を行う際には、必要に応じ公知の方法によって適当な保護基(例えばアセチル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブチルジメチルシリル)による保護、脱保護の技法を用いることができる。

[0137] 反応工程4-1〜4-7は本発明において主に用いた官能基変換反応の代表的な例を一般化して挙げる。

[0138] 反応工程4-1

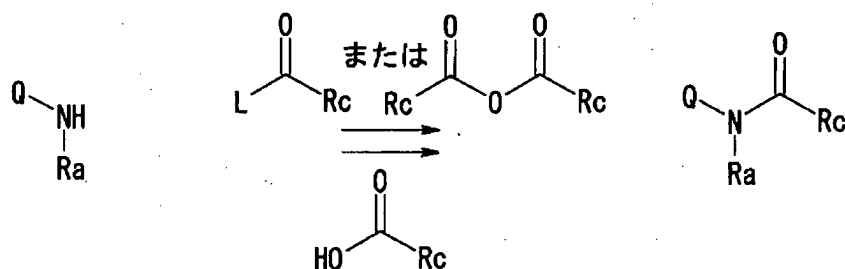
[0139] [化14]



[0140] ヘテロアリアル基上の塩素のアミノ基への変換反応の工程である。クロロ置換ヘテロアリアル化合物にアンモニア、1級アミンもしくは2級アミンを無溶媒あるいは適当な溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール)中で作用させることにより目的化合物を得ることができる。

[0141] 反応工程4-2

[0142] [化15]

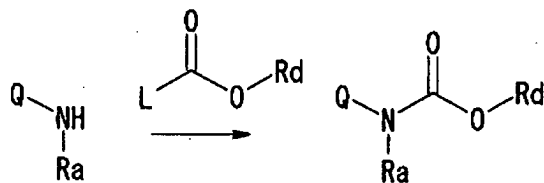


[0143] ヘテロアリアル基上のアミノ基をアシル化しアミド誘導体を得る工程である。アミノ置換ヘテロアリアル化合物にカルボン酸ハライド、カルボン酸無水物を適当な塩基存在下(例えばハニグ塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、トリエチルアミン、ピリ

ジン、DMAP(ジメチルアミノピリジン))作用させることにより目的化合物を得ることができる。またアミノ置換ヘテロアリアル化合物にカルボン酸を脱水縮合剤および補助剤とともに作用させても製造できる。脱水縮合剤としてはHATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N, N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート)、EEDQ(2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン)、PyBOP((ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、PyBrOP(プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC(1-エチル-3-(3, 3'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド)など、補助剤としてはHOSu(N-ヒドロキシスクシンイミド)、HOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)などを挙げることができる。塩基としてトリエチルアミン、ハニグ塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミン)等を添加することができる。

[0144] 反応工程4-3

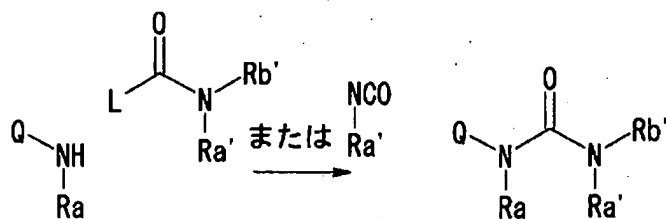
[0145] [化16]



[0146] ヘテロアリアル基上のアミノ基をオキシカルボニル化しカルバメート誘導体を得る工程である。アミノ置換ヘテロアリアル化合物にクロロギ酸アルキルを適当な塩基存在下(例えばハニグ塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、トリエチルアミン、ピリジン、またはDMAP(ジメチルアミノピリジン)など)作用させることにより目的化合物を得ることができる。

[0147] 反応工程4-4

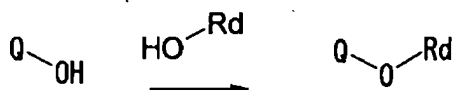
[0148] [化17]



[0149] ヘテロアリール基上のアミノ基をカルバモイル化しウレア誘導体を得る工程である。  
 アミノ置換ヘテロアリール化合物に塩化カルバモイルまたはイソシアネートを適当な塩基存在下(例えばハニグ塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、トリエチルアミン、ピリジン、DMAP(ジメチルアミノピリジン))作用させることにより目的化合物を得ることができる。

[0150] 反応工程4-5

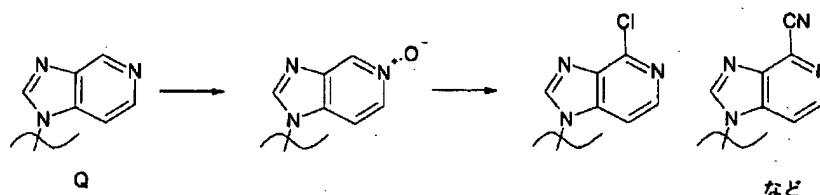
[0151] [化18]



[0152] ヘテロアリール基上の水酸基をアルキル化しアルコキシ誘導体を得る工程である。  
 水酸基で置換されたヘテロアリール化合物と対応するアルコールで公知の光延反応すなわち適当なリン化合物(例えばトリフェニルホスフィン、トリーn-ブチルホスフィン)に適当なアゾ化合物(例えばDEAD(アゾジカルボン酸ジエチル), TMAD(1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド))を任意に組み合わせてもちいることにより目的化合物を得ることができる。

[0153] 反応工程4-6

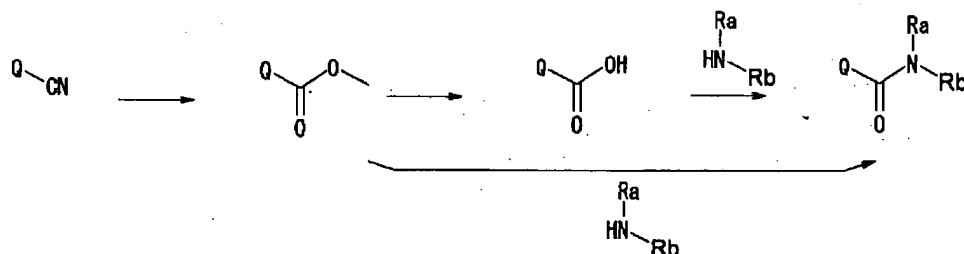
[0154] [化19]



[0155] ヘテロアリール基Qがイミダゾ[4, 5-c]ピリジンの場合に置換基Wとして塩素原子、シアノ基などを導入する工程である。イミダゾ[4, 5-c]ピリジンは公知の文献(Mizuno, Y. ら、Chem. Pharm. Bull.、第12巻(8)、第866-873、1964年)記載の方法あるいは類似の方法に従って適当な酸性溶媒中(例えば酢酸)、適当な酸化剤(例えば過酸化水素)を用いて、イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-5-オキシド誘導体へ酸化することができる。イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-5-オキシド誘導体は公知の文献(浜名ら、薬学雑誌、第120巻(2)、第206-223頁、2000年)に記載されたライセルト法あるいは類似の方法を用いて求核試薬例えば塩素原子、シアノ基などを導入できる。

[0156] 反応工程4-7

[0157] [化20]



[0158] ヘテロアリール基上のシアノ基を、カルボン酸エステルを経て、カルボン酸アミドへ変換する工程である。すなわちシアノ置換ヘテロアリール化合物を適当な溶媒(例えばメタノール)中、適当な塩基(例えばナトリウムメチラート)あるいは酸(例えばメタノール塩酸)で処理することで、シアノ基をカルボン酸メチルエステル誘導体に変換できる。カルボン酸メチルエステルを加水分解しカルボン酸に導いた後に、対応するアミンを、前記反応工程4-2に記載した脱水縮合剤および補助剤とともに作用させて

カルボン酸アミド誘導体を製造できる。カルボン酸アミド誘導体はカルボン酸メチルエステル誘導体に対応するアミンと適当な溶媒中(例えばメタノール)交換反応を行うことでも1段階で得ることができる。

[0159] 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

[0160] 以上、本発明に係る式(I)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0161] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(1)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。

[0162] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0163] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0164] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0165] 本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れたRaf阻害ならびに血管新生阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病から選択される疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化

合物は、固形癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。

- [0166] これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。
- [0167] 本発明の医薬組成物を、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病から選択される疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内的、皮下的)、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム)投与および吸入(口腔内または鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。
- [0168] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。
- [0169] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。
- [0170] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。
- [0171] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。
- [0172] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。
- [0173] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール



のようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェエノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

[0174] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0175] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0176] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0177] 本発明の医薬組成物を、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病から選択される疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(I)で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1-1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1-400mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは10-800mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1-1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり10-800mgである。これを1日1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい

#### 実施例

[0178] 以下、本発明を実施例により更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例により限定されるものではない。

[0179] なおNMR解析は、JEOL社製JNM-EX270(270MHz)あるいはJNMGSX400(400MHz)を用いて行い、NMRデータはppm(parts per million:  $\delta$ )であらわし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。質量スペクトルデータはJEOL社製JMS-DX303あるいはJMS-SX/SX102Aを用いて、またはAgilent Technologies社製Agilent1100勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(Finnigan社製Navigator)を用いて得た。比旋光度はナトリウムD線を用いて室温で

測定した。

[0180] 有機合成反応には市販の試薬を更に精製することなく用いた。室温とは20～25℃程度の範囲を言う。すべての禁水性反応は、窒素雰囲気下で実施した。減圧下での濃縮および溶媒留去は、特に言及しない限りロータリーエバポレータを用いて行ったものである。

[0181] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子の保護体を調製した後、保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は例えば「GreeneおよびWuts, "Protective Group in Organic Synthesis" 第2版, John Wiley & Sons, 1991年」に記載の方法により実施した。

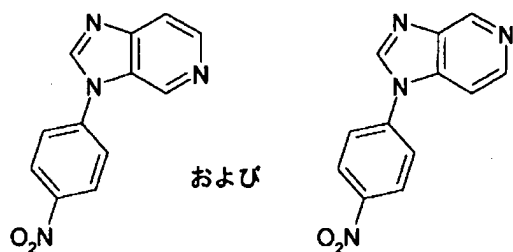
#### [実施例1]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号1)の合成

#### 工程A

3-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジンおよび1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジンの調製

[0182] [化21]



[0183] イミダゾ[4, 5-c]ピリジン119mg(1.00mmol)をジメチルホルムアミド3mLに溶解し、これに炭酸カリウム138mg(1.00mmol)および4-フルオロニトロベンゼン141mg(1.00mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。溶液を水10mLで希釈し、生成した沈殿物を濾集、水洗して真空中乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=15:1)で分離し3-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン18.9mg(8%)および1-(4-ニトロフ

エニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン66. 6mg(28%)をそれぞれ黄色固体として得た。

[0184] 3-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7. 77(2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7. 83(1H, dd,  $J=1.0, 5.6\text{Hz}$ ), 8. 30(1H, s), 8. 51(2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 8. 59(1H, dd,  $J=1.0, 5.6\text{Hz}$ ), 9. 03(1H, s)

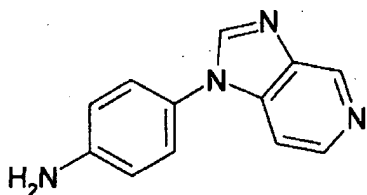
1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7. 51(1H, dd,  $J=1.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7. 72(2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 8. 23(1H, s), 8. 50(2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 8. 59(1H, dd,  $J=1.0, 5.6\text{Hz}$ ), 9. 24(1H, s)

#### 工程B

4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)アニリンの調製

[0185] [化22]

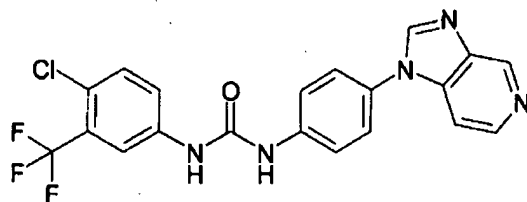


[0186] 工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン33mg(0. 137mmol)をメタノール20mLに溶解し、10%パラジウム炭素5mg上、水素雰囲気下、室温常圧で1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過によって除去したのち溶媒を減圧下留去して、真空下乾燥して、4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)アニリンを白色固体として得た。生成物は更に精製することなく工程Cに用いた。

[0187] 工程C

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号1)の調製

[0188] [化23]



[0189] 工程Bで調製した4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)アニリンをジクロロメタン10mLに溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート30mg (0.137mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号1)35.0mg (51%)を無色結晶として得た。

[0190]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62–7.76 (7H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s)

ESI (LC-MSポジティブモード)  $m/z$  431.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

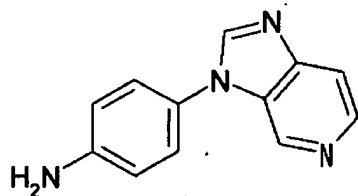
#### [実施例2]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号2)

#### 工程A

4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イル)アニリンの調製

[0191] [化24]



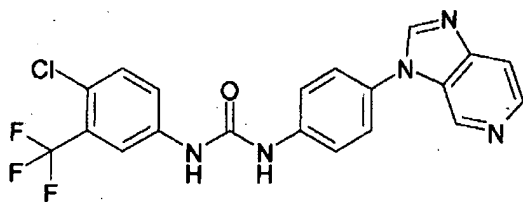
[0192] 実施例1工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン

15. 9mg (0. 066mmol) をメタノール10mLに溶解し、10%パラジウム炭素5mg上、水素雰囲気下、室温、常圧で1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過によって除去したのち、溶媒を減圧下留去して、真空下乾燥して、4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イル)アニリンを白色固体として得た。生成物は更に生成することなく工程Bに用いた。

[0193] 工程B

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号2)の調製

[0194] [化25]



[0195] 工程Aで調製した4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イル)アニリンをジクロロメタン10mLに溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート14. 2mg (0. 064mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号2)20. 2mg (73%)を無色結晶として得た。

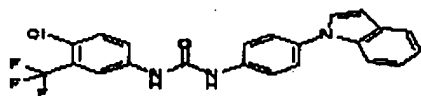
[0196]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7. 63-7. 80 (7H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=2. 0\text{Hz}$ ), 8. 43 (1H, d,  $J=5. 6\text{Hz}$ ), 8. 77 (1H, s), 8. 98 (1H, s), 9. 18 (1H, s), 9. 29 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  431. 9 (M+H)。

[実施例3]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-インドール-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号3)

[0197] [化26]



[0198] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、インドール、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

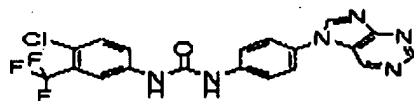
[0199]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.68 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.03–7.20 (2H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60–7.70 (7H, m), 8.14 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 9.06 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  429.9 (M+H)。

[実施例4]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-プリン-7-イルフェニル)ウレア (表1化合物番号4)

[0200] [化27]



[0201] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、プリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

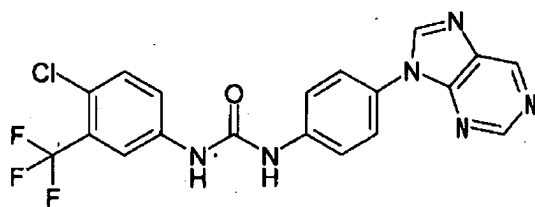
[0202]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62–7.67 (3H, m), 7.73 (3H, s), 8.12 (1H, m), 9.08 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI (LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  433 (M+H)。

[実施例5]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-プリン-9-イルフェニル)ウレア (表1化合物番号5)

[0203] [化28]



[0204] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、プリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

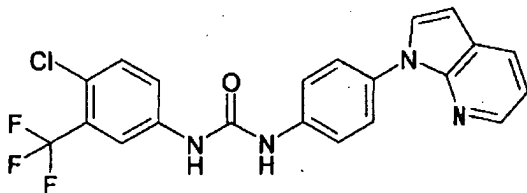
[0205]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (2H, m), 7.85 (4H, dd,  $J=23.8, 11.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  433 ( $M+H$ )。

[実施例6]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア (表1化合物番号6)

[0206] [化29]



[0207] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.70 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=7.9, 4.8\text{Hz}$ ), 7.58-7.66 (4H, m), 7.80 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.04-8.13 (2H, m), 8.30 (1H, m), 9.02 (1

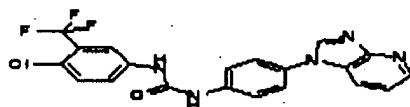
H, s), 9.22(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  431(M+H)。

[実施例7]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号7)

[0209] [化30]



[0210] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

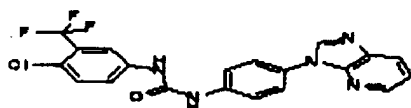
[0211]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.39(1H, dd,  $J=4.6, 7.9\text{Hz}$ ), 7.60–7.70(4H, m), 7.85(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.13(1H, m), 8.20(1H, m), 8.43(1H, m), 8.85(1H, s), 9.11(1H, s), 9.25(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  432(M+H)。

[実施例8]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号8)

[0212] [化31]



[0213] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

[0214]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.37(1H, dd,  $J=4.9, 8.2\text{Hz}$ )



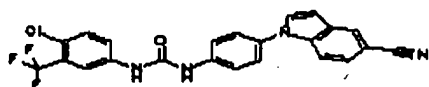
), 7.60–7.75 (6H, m), 8.05 (1H, dd,  $J=1.3, 7.9$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J=1.7, 5.0$  Hz), 8.81 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.28 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  432 (M+H)。

[実施例9]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-シアノインドール-1-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号9)

[0215] [化32]



[0216] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、5-シアノインドール、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

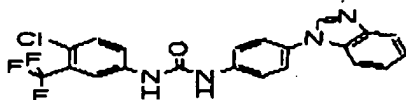
[0217]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.85 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.50–7.56 (3H, m), 7.60–7.72 (5H, m), 7.83 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=0.7$  Hz), 9.12 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  455 (M+H)。

[実施例10]

1-(4-ベンズイミダゾール-1-イルフェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表1化合物番号10)

[0218] [化33]



[0219] 表題化合物は実施例1と同様の手法により、ベンズイミダゾール、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成す

ることができる。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28–7.33 (2H, m), 7.55–7.80 (8H, m), 8.14 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.28 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  431 (M+H)。

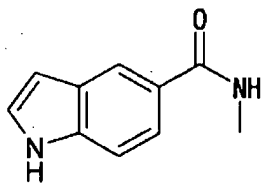
[実施例11]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号11)

#### 工程A

1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドの調製

[0221] [化34]



[0222] 1H-インドール-5-カルボン酸 500mg (3.1mmol), 40%メチルアミン750mg (9.3mmol), ベンゾトリアゾール-1-オール1水和物477mg (3.1mmol)および(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩713mg (3.8mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を酢酸エチル200mLに溶解し、順に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL, 2回)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮して1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドの粗生成物 397mg (73%)を得た。生成物は更に精製することなく次の反応に使用した。

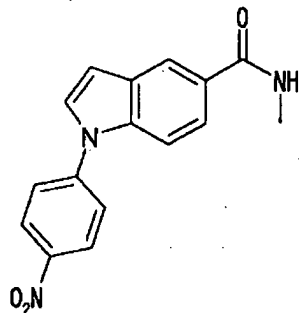
[0223]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (3H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, br. s), 6.59 (1H, br. s), 7.20–7.22 (2H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.64 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  175 (M+H)。

[0224] 工程B

## 1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドの調製

[0225] [化35]



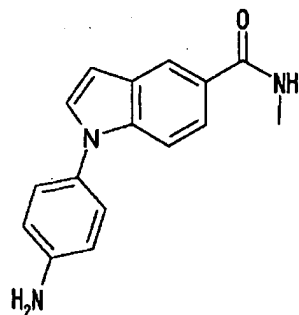
[0226] 表題化合物は実施例1工程Aと同様にして、1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドおよび4-フルオロニトロベンゼンより合成することができる。

[0227]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.80 (2H, s), 7.90–8.00 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.42–8.50 (3H, m)

工程C

## 1-(4-アミノフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドの調製

[0228] [化36]



[0229] 表題化合物は実施例1工程Bと同様にして、1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドから合成することができる。

[0230]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.95 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.38–7.41 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=1.6, 8.5\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ )

), 8.34(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  266(M+H)。

[0231] 工程D

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号11)の調製

[0232] [化37]



[0233] 表題化合物は実施例1工程Cと同様にして、1-(4-アミノフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

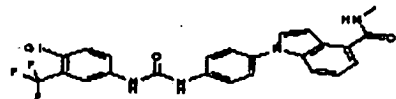
[0234]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.81(3H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.50-7.55(3H, m), 7.63-7.75(6H, m), 8.14(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.20(1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.38(1H, q,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.09(1H, s), 9.24(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  487(M+H)。

[実施例12]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号12)

[0235] [化38]



[0236] 表題化合物は実施例11と同様の手法により、1H-インドール-4-カルボン酸、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

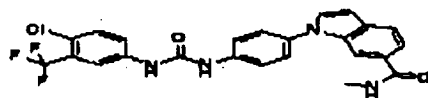
[0237]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (3H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.3, 7.6\text{Hz}$ ), 7.47–7.53 (3H, m), 7.60–7.75 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, t,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.08 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  487.2 ( $M+H$ ).

[実施例13]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-6-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号13)

[0238] [化39]



[0239] 表題化合物は実施例11と同様の手法により、1H-インドール-6-カルボン酸、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

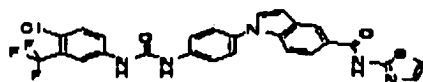
[0240]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (3H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60–7.76 (7H, m), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  487.0 ( $M+H$ ).

[実施例14]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド(表1化合物番号14)

[0241] [化40]



[0242] 表題化合物は実施例11と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボン酸、4-フルオロニトロベンゼン、2-アミノチアゾールおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

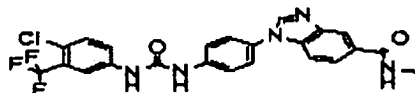
[0243]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.52 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.39–7.40 (2H, m), 7.60–7.75 (7H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.39 (1H, s), 11.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  556 ( $M+H$ )。

[実施例15]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 メチルアミド (表1化合物番号15)

[0244] [化41]



[0245] 表題化合物は実施例11と同様の手法により、1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

[0246]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.76–7.90 (8H, m), 8.17 (1H, br. d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 8.50 (1H, br. s), 8.61 (1H, s), 9.45 (1H, br. s), 9.60 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  488 ( $M+H$ )。

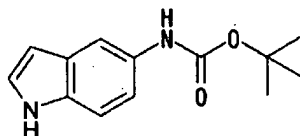
[実施例16]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-2-フルオロフェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号16)

#### 工程A

(1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0247] [化42]



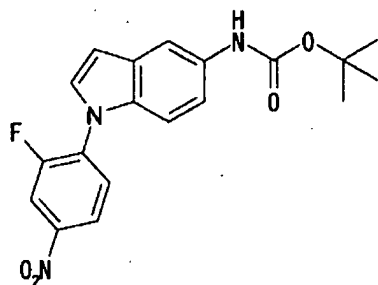
[0248] 5-アミノインドール2.64g(20mmol)をメタノール100mLに溶解し、トリエチルアミン4.15mL(30mmol)およびBoc<sub>2</sub>O 5.23g(24mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(200mL)および水(100mL)で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ワコーゲルC200:300g, n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル4.38g(94%)を白色固体として得た。

[0249] <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.43(9H, s), 6.38(1H, br. s), 6.29-6.33(1H, m), 7.04(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.19(1H, s), 7.23(1H, d, J=8.9Hz), 7.61(1H, br. s)

#### 工程B

[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0250] [化43]



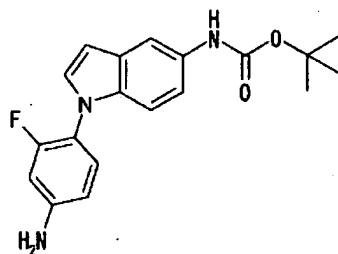
[0251] 表題化合物は実施例1工程Aと同様にして、(1H-インドール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルと3, 4-ジフルオロ-ニトロベンゼンより合成することができる。

[0252]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 49 (9H, s), 6. 74 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 29 (2H, s), 7. 62 (1H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 82 (1H, br. s), 7. 96 (1H, dd,  $J=8.6, 8.7\text{Hz}$ ), 8. 23-8. 29 (1H, m), 9. 26 (1H, br. s)

#### 工程C

[1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0253] [化44]



[0254] 表題化合物は実施例1工程Bと同様にして、[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルより合成することができる。

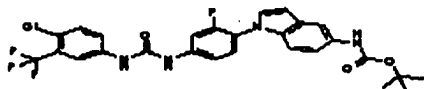
[0255]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 49 (9H, s), 6. 40-6. 58 (4H, m), 7. 04-7. 20 (4H, m), 7. 69 (1H, br. s)



工程D

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-2-フルオロフェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(表1化合物番号16)の調製

[0256] [化45]



[0257] 表題化合物は実施例1工程Cと同様にして、[1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

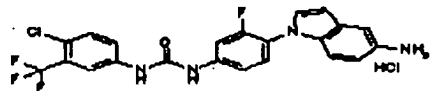
[0258]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (9H, s), 6.60 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=0.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.42–7.54 (2H, m), 7.62–7.78 (4H, m), 8.12 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.33 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  563.0 ( $M+H$ )。

## [実施例17]

1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号17)

[0259] [化46]



[0260] (1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]-2-フルオロフェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル 104mg (0.18mmol)を酢酸エチル2mLに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液2mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた生成物を酢酸エチルからトリチュレーションして、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)-3-フルオロフェニル]-3

-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号17) 80mg (86%)を得た。

[0261]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.80 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.67 (4H, m), 7.78 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, s), 9.74 (1H, br. s), 9.78 (1H, br. s), 10.00 (2H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  463.2 ( $M+H$ )。

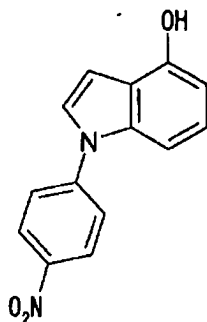
[実施例18]

酢酸 1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イル エステル(表1化合物番号18)

#### 工程A

1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-4-オール の調製

[0262] [化47]



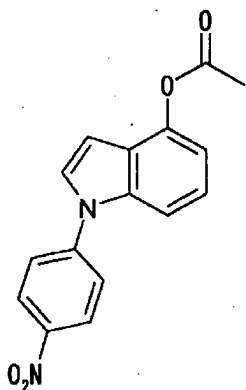
[0263] 表題化合物は実施例1工程Aと同様にして、1H-インドール-4-オールおよび4-フルオロニトロベンゼンから合成することができる。

[0264]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.11-6.14 (1H, m), 6.82 (1H, dd,  $J=0.7, 7.6\text{Hz}$ ), 7.06-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.34-7.38 (2H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 11.45 (1H, br. s)

#### 工程B

酢酸 1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-4-イル エステルの調製

[0265] [化48]



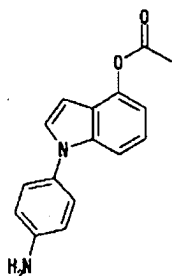
[0266] 1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-4-オール 387mg (1.52mmol)を塩化メチレン8mLに溶解し、無水酢酸0.186mL (2.00mmol)およびトリエチルアミン0.318mL (2.28mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (50mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL)で分配し、飽和食塩水 (20mL)で洗浄し、有機層を乾燥後減圧濃縮し、酢酸 1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-4-イルエステルを得た。生成物は更に精製することなく次の反応に使用した。

[0267]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.97-7.07 (3H, m), 7.16-7.41 (3H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

### 工程C

酢酸 1-(4-アミノフェニル)-1H-インドール-4-イル エステルの調製

[0268] [化49]



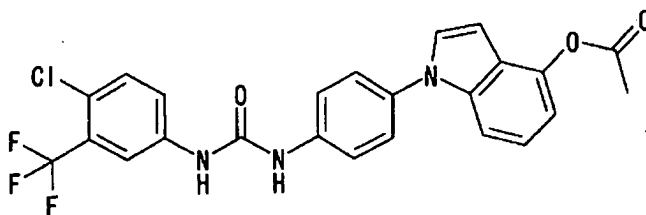
[0269] 表題化合物は実施例1工程Bと同様にして、酢酸 1-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-4-イル エステルから合成することができる。

[0270]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 65 (3H, s), 3. 59 (2H, s), 6. 65–6. 71 (5H, m), 7. 05–7. 16 (1H, m), 7. 20 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7. 35 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8. 12 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ )

#### 工程D

酢酸 1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イルエステル(表1化合物番号18)の調製

[0271] [化50]



[0272] 表題化合物は実施例1工程Cと同様にして、酢酸 1-(4-アミノフェニル)-1H-インドール-4-イルエステルおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0273]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 66 (3H, s), 6. 60 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6. 75 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6. 99 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 28 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7. 45 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 60 (2H, m), 7. 82 (1H, d,  $J=4.$

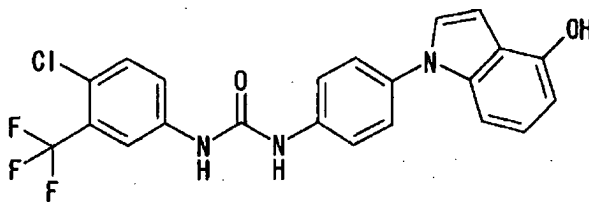
1Hz), 8.11(2H, m), 8.82(1H, s), 9.12(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  488(M+H)。

[実施例19]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-ヒドロキシインドール-1-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号19)

[0274] [化51]



[0275] 酢酸 1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イルエステル60mg(0.12mmol)をテトラヒドロフラン3mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液1mLを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-ヒドロキシインドール-1-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号19)17mg(31%)を白色固体として得た。

[0276]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.21(1H, br), 6.48(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.63(1H, s), 6.89(4H, s), 6.95-7.02(2H, m), 7.05(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.25(1H, t,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.43(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s), 8.90(1H, s), 9.12(1H, s), 11.24(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  446(M+H)。

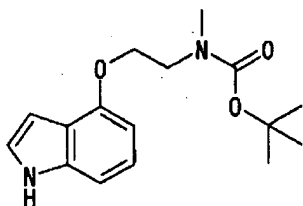
[実施例20]

[2-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号20)

工程A

[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル  
エステルの調製

[0277] [化52]



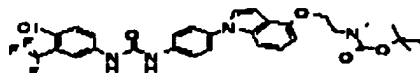
[0278] 1H-インドール-4-オール200mg(1.51mmol)および2-ヒドロキシアチル-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル527mg(3.00mmol)をテトラヒドロフラン50 mLに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル40%トルエン溶液1.51mL(3.00mmol)およびトリフェニルホスフィン788mg(3.00mmol)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を濃縮後酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(50g、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル433mg(99%)を粘調な油状物質として得た。

[0279]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48(9H, s), 3.06(3H, s), 3.70(2H, br. s), 4.25(2H, br. s), 6.50(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.63(1H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.02-7.15(3H, m), 8.19(1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  291(M+H)。

[0280] 工程B

[2-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号20)

[0281] [化53]



[0282] 表題化合物は実施例1と同様の手法で[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより得ることができる。

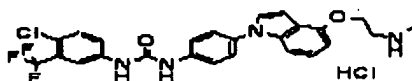
[0283]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 38 (9H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 2. 94 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3. 63 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4. 22 (2H, br), 6. 63 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 6. 65 (1H, br), 7. 10 (2H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 7. 48 (3H, m), 7. 63-7. 70 (4H, m), 8. 13 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9. 12 (1H, br), 9. 30 (1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  603 ( $M+H$ )。

[実施例21]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[4-(2-メチルアミノエトキシ)-インドール-1-イル]フェニル}ウレア 塩酸塩(表1化合物番号21)

[0284] [化54]



[0285] [2-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イルオキシ)エチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル200mg (0.33mmol)を4N塩化水素酢酸エチル溶液5mLに溶解し室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルからトリチュレーションし1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[4-(2-メチルアミノエトキシ)-インドール-1-イル]フェニル}ウレア 塩酸塩(表1化合物番号21)110mg (66%)を白色固体として得た。

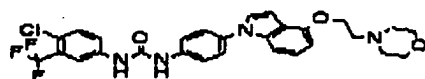
[0286]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 71 (3H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3. 42 (2H, br. s), 4. 39 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6. 68 (1H, dd,  $J=6.8, 1.6\text{Hz}$ ), 6. 85 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7. 08–7. 17 (2H, m), 7. 48 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7. 53 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 7. 65–7. 70 (4H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9. 48 (1H, s), 9. 74 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  503 ( $M+H$ )。

[実施例22]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)インドール-1-イル]フェニル}ウレア (表1化合物番号22)

[0287] [化55]



[0288] 表題化合物は実施例20と同様の方法で、1H-インドール-4-オール、2-モルホリン-4-イルエタノール、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより得ることができる。

[0289]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 68 (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2. 94 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3. 76 (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4. 32 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6. 58 (1H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 6. 70 (1H, s), 6. 77 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6. 81 (1H, s), 7. 12 (2H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7. 19 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7. 43–7. 51 (5H, m), 7. 63 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7. 73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  559 ( $M+H$ )。

[実施例23]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)-インドール-1-イル]フェニル}ウレア 塩酸塩 (表1化合物番号23)



[0290] [化56]



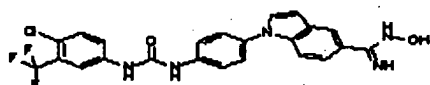
[0291] 表題化合物は実施例20および実施例21と同様の方法で、1H-インドール-4-オール、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより得ることができる。

[0292]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.10-3.80 (10H, br. s), 4.53 (2H, br. s), 6.68 (1H, dd,  $J=6.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 7.08-7.18 (2H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.65-7.70 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.42 (1H, s), 9.66 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  558 ( $M+H$ )。

[実施例24]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサミジン(表1化合物番号24)

[0293] [化57]



[0294] 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-シアノインドール-1-イル)フェニル]ウレア91mg(0.20mmol)をエタノール10mLに溶解し、トリエチルアミン109 $\mu$ L(0.79mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩55mg(0.79mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後して得られる残渣を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をメタノールから再結晶して、1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサ

ミジン(表1化合物番号24) 51.6mg(53%)を得た。

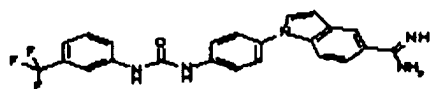
[0295]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.78(2H, br. s), 6.72(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.45–7.68(10H, m), 7.96(1H, s), 8.14(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.08(1H, s), 9.23(1H, s), 9.47(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  488.5(M+H)。

[実施例25]

1-{4-[3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボキサミジン(表1化合物番号25)

[0296] [化58]



[0297] 1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサミジン12mg(0.025mmol)をメタノール10mLに溶解し、10%パラジウム炭素10mg上、水素雰囲気下室温で14時間水素添加接触還元を行った。触媒をメンブレンフィルターで除去した後、減圧濃縮して得られた生成物をジエチルエーテルよりトリチュレーションし、1-{4-[3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボキサミジン(表1化合物番号25) 3mg(25%)を得た。

[0298]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.90–6.98(1H, m), 7.25–7.35(2H, m), 7.45–7.85(8H, m), 8.03(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.24(1H, s), 8.49(1H, s), 8.62(0.5H, s), 8.79(0.5H, s), 8.93(0.5H, s), 9.09(0.5H, s), 9.24(0.5H, s), 9.34(0.5H, s), 9.38(0.5H, s), 9.47(0.5H, s)

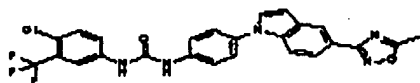
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  438(M+H)。

[実施例26]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号2)

6)

[0299] [化59]



[0300] 1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサミジン 10.5mg (0.022mmol) をピリジン 0.2mL に溶解し、無水酢酸 10mg (0.098mmol) を加え、14時間 80℃ で攪拌した。反応液を減圧濃縮後して得られる残渣をメガボンドエルトシリカゲル (バリアン社、1g、塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル}ウレア (表1化合物番号26) 4.1mg (37%) を得た。

[0301]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, s), 6.78 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.45–7.53 (3H, m), 7.55–7.68 (5H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ )

ESI (LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  512.0 ( $M+H$ )。

[実施例27]

1-{4-[5-(5-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル}-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア (表1化合物番号27)

[0302] [化60]



[0303] 表題化合物は実施例26と同様の手法により、1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサミジンおよび無水ピバリン酸より合成することができる。

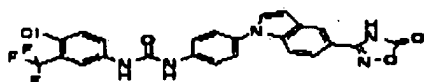
[0304]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (9H, s), 6.63 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=3.0$ Hz), 7.20–7.40 (7H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=2.3$ , 8.5Hz), 7.58 (1H, d,  $J=2.3$ Hz), 7.62 (1H, br. s), 7.78 (1H, dd,  $J=1.7$ , 8.6Hz), 8.36 (1H, d,  $J=1.3$ Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 (M+H)。

[実施例28]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドール-1-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号28)

[0305] [化61]



[0306] 表題化合物は実施例26と同様の手法により、1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボキサミジンおよびクロロギ酸エチルより合成することができる。

[0307]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.84 (1H, d,  $J=3.2$ Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.65–7.71 (6H, m), 7.77 (1H, d,  $J=3.2$ Hz), 8.14–8.16 (2H, m), 9.13 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  514.0 (M+H)。

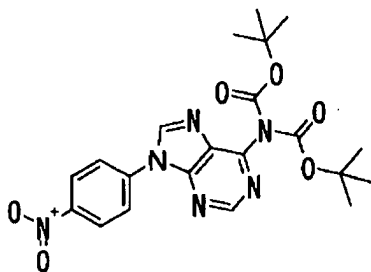
[実施例29]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号29)

工程A

6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン<sup>6</sup>の調製

[0308] [化62]



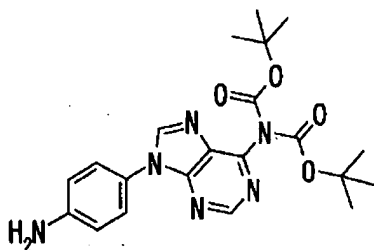
[0309] アデニン4.05g(30.0mmol)をジメチルスルホキシド100mLに溶解し、これにカリウム-tert-ブトキシド3.5g(31.0mmol)および4-フルオロ硝ロベンゼン5.0g(35.0mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。溶液を水200mLで希釈し生成した沈殿物を濾集、水洗して、真空中乾燥した。得られた生成物(6.66g)をジメチルスルホキシド20mLに溶解し二炭酸ジ-tert-ブチル17.1g(78.0mmol)および4-ジメチルアミノピリジン0.35g(2.86mmol)を加え室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび飽和食塩水で分配し有機層を更に飽和食塩水で洗浄し乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ワコーゲルC-200:300g、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で分離し6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-硝ロフェニル)-9H-プリン 7.86g(57%)を白色固体として得た。

[0310]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50(9H, s), 1.56(9H, s), 8.09(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.45-8.52(3H, m), 8.98(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  457(M+H)。

[0311] 工程B

9-(4-アミノフェニル)-6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9H-プリンの調製

[0312] [化63]



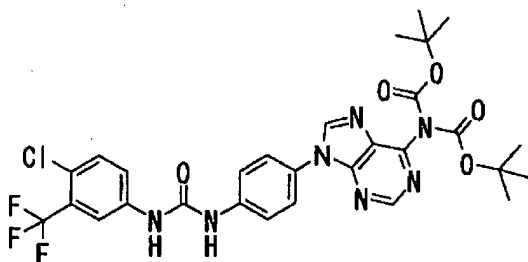
[0313] 表題化合物は実施例1工程Bと同様の手法により、6-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリンより合成することができる。

[0314] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  427(M+H)。

[0315] 工程C

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号29)の調製

[0316] [化64]



[0317] 表題化合物は実施例1工程Cと同様の手法により、9-(4-アミノフェニル)-6-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-9H-プリンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

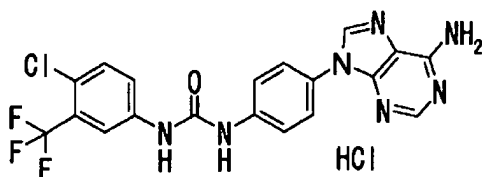
[0318]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (18H, s), 7.65–7.86 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s).

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  648(M+H)。

## [実施例30]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号30)

[0319] [化65]



[0320] 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル}ウレア 32mg (0.049mmol)を4N塩化水素酢酸エチル溶液3mLに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をジエチルエーテルからトリチュレーションして、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号30) 22mg(定量的)を白色固体として得た。

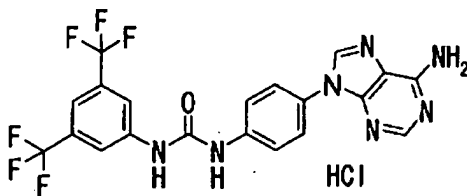
[0321]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (2H, s), 7.71 (4H, s), 8.14 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.76 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 (M+H)。

## [実施例31]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(3,5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号31)

[0322] [化66]



[0323] 表題化合物は実施例29および実施例30と同等の方法で、3,5-ビス-(トリフルオ

ロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

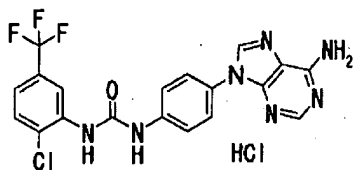
[0324]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (2H, s), 7.70–7.77 (3H, m), 8.14 (2H, s), 8.54 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.88 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  482 (M+H)。

[実施例32]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号32)

[0325] [化67]



[0326] 表題化合物は実施例29および30と同等の方法で、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0327]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.29 (1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{Hz}$ ), 7.70–7.77 (5H, m), 8.48 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.19 (1H, s)

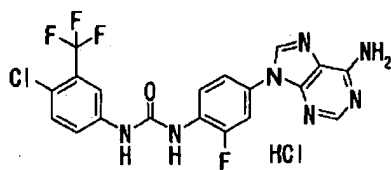
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 (M+H)。

[実施例33]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号33)



[0328] [化68]



[0329] 表題化合物は実施例29および30と同等の方法で、アデニン、2, 4-ジフルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

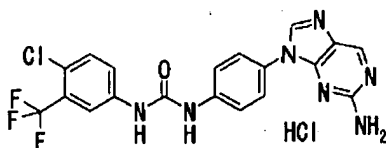
[0330]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.60 (4H, m), 7.96 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=5.6, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 8.62 (1H, s), 9.95 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  466 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[実施例34]

1-[4-(2-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号34)

[0331] [化69]



[0332] 表題化合物は実施例29および30と同様の方法で、2-アミノプリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0333]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65–7.73 (6H, m), 8.12 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.65 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

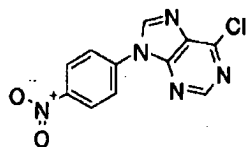
## [実施例35]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシエチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア 塩酸塩(表1化合物番号35)

工程A

6-クロロ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン<sup>6</sup>の調製

[0334] [化70]



[0335] 表題化合物は実施例1工程Aと同様の方法で、6-クロロプリン、4-フルオロ-ニトロベンゼンより合成することができる。

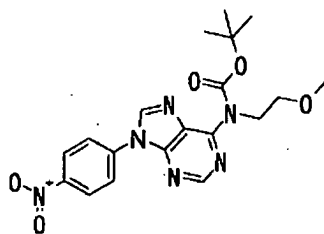
[0336] <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.27-8.33 (2H, m), 8.51-8.56 (2H, m), 8.95 (1H, s), 9.32 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 276 (M+H)。

[0337] 工程B

(2-メトキシエチル)-[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0338] [化71]



[0339] 6-クロロ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン100mg (0.36mmol)をイソプロパノール1mLに溶解し2-メトキシエチルアミン400mg (5.3mmol)を加え80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後酢酸エチルおよび飽和食塩水で分配した。有機層を更に飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチ

ルホルムアミド1mLに溶解し二炭酸ジブチル114mg(0.525mmol)および4-ジメチルアミノピリジン4mg(0.035mmol)を加え室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメガボンドエルトシリカゲル(5g, n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、(2-メトキシエチル)-[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル118mg(72%)を得た。

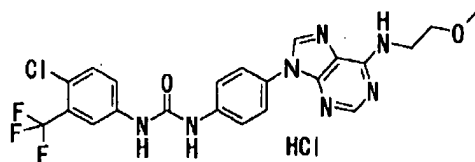
[0340]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50(9H, s), 3.25(3H, s), 3.65(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.70(2H, br. s), 7.96(1H, s), 8.27-8.33(2H, m), 8.49-8.52(2H, m), 8.85(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  315( $M+H$ )。

[0341] 工程C

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシエチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア 塩酸塩(表1化合物番号35)の調製

[0342] [化72]



[0343] 表題化合物は実施例1工程B、Cおよび実施例30の方法で、(2-メトキシエチル)-[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0344]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29(3H, s), 3.59(2H, br. s), 3.73(2H, br. s), 7.60-7.80(7H, m), 8.13(1H, s), 8.40(1H, br. s), 8.72(1H, br. s), 9.50(1H, br. s), 9.70(1H, br. s)

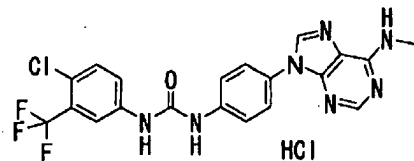
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  506( $M+H$ )。

[実施例36]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-

9-イル)フェニル]ウレア 塩酸塩(表1化合物番号36)

[0345] [化73]



[0346] 表題化合物は実施例35と同様の方法で、6-クロロプリン、メチルアミン、4-フルオロ-ニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

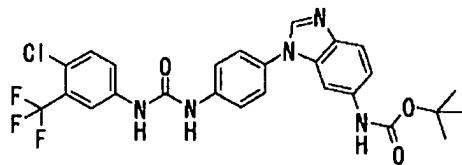
[0347]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54 (3H, s), 7.60–7.80 (7H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  462 (M+H)。

[実施例37]

(3-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号37)

[0348] [化74]



[0349] 表題化合物は実施例16と同様の方法で、6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール、二炭酸ジ-tert-ブチル、4-フルオロ-ニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0350]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (9H, s), 6.87 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=1.9, 8.6\text{Hz}$ ), 7.34–7.50 (7H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H

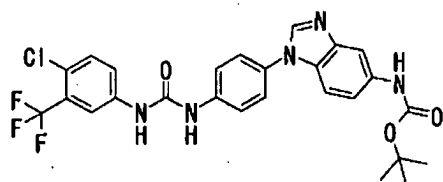
, d, J=8.9Hz), 7.85(1H, s), 7.97(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 546(M+H)。

[実施例38]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号38)

[0351] [化75]



[0352] 表題化合物は実施例16と同様の方法で、6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール、二炭酸ジ-tert-ブチル、4-フルオロ-ニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

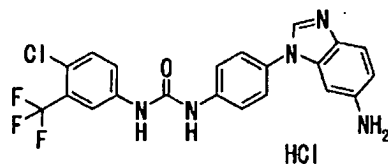
[0353]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50(9H, s), 7.37-7.50(2H, m), 7.55-7.70(6H, m), 7.88(1H, s), 8.12(1H, d, J=2.0Hz), 8.42(1H, s), 9.11(1H, s), 9.25(1H, s), 9.34(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 546(M+H)。

[実施例39]

1-[4-(6-アミノベンズイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号39)

[0354] [化76]



[0355] 表題化合物は実施例17と同様な方法で、(3-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロ

メチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルから合成することができる。

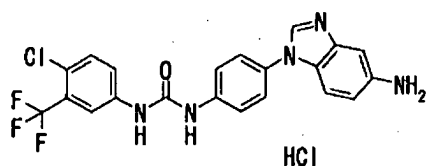
[0356]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4. 79 (2H, br. s), 7. 20-7. 27 (2H, m), 7. 60-7. 82 (7H, m), 8. 14 (1H, s), 9. 39 (1H, s), 9. 96 (1H, s), 10. 11 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  446 (M+H)。

[実施例40]

1-[4-(5-アミノベンズイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表1化合物番号40)

[0357] [化77]



[0358] 表題化合物は実施例17と同様な方法で(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルから合成することができる。

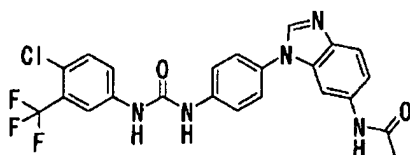
[0359]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7. 23 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7. 52 (1H, s), 7. 63-7. 77 (7H, m), 8. 13 (1H, s), 9. 32 (1H, s), 9. 85 (1H, s), 10. 00 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  446 (M+H)。

[実施例41]

N-(3-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)アセトアミド(表1化合物番号41)

[0360] [化78]



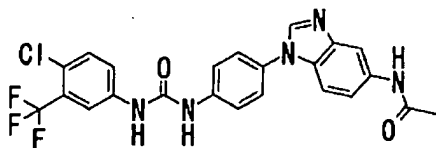
[0361] 1-[4-(6-アミノベンズイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩40mg(0.083mmol)を塩化メチレン2mLおよびピリジン1mLの混合液に溶解し、無水酢酸0.016mL(0.16mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をn-ヘキサン:酢酸エチル=1:2でトリチュレーションしてN-(3-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)アセトアミド(表1化合物番号41)28mg(70%)を白色固体として得た。

[0362]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04(3H, s), 7.32(1H, dd,  $J=1.6, 8.9\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.62-7.70(5H, m), 8.11(2H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ ), 9.15(1H, s), 9.28(1H, s), 10.05(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  488(M+H)。

[実施例42]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)アセトアミド(表1化合物番号42)

[0363] [化79]



[0364] 表題化合物は実施例41と同様な方法で、1-[4-(5-アミノベンズイミダゾール-1

–イル)–フェニル]–3–(4–クロロ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩  
および無水酢酸から合成することができる。

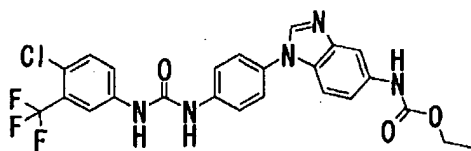
[0365]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.07 (3H, s), 7.41–7.55 (2H, m), 7.62–7.70 (6H, m), 8.12 (2H, dd,  $J=2.0, 5.9\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.98 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  488 (M+H)。

[実施例43]

(1–{4–[3–(4–クロロ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}–1H–ベンズイミダゾール–5–イル)カルバミン酸 エチルエステル(表1化合物番号43)

[0366] [化80]



[0367] 表題化合物は実施例41と同様な方法で、1–[4–(5–アミノベンズイミダゾール–1–イル)フェニル]–3–(4–クロロ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸エチルから合成することができる。

[0368]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.41–7.70 (7H, m), 7.91 (1H, s), 8.11–8.13 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.63 (0.5H, s), 9.99 (0.5H, s)

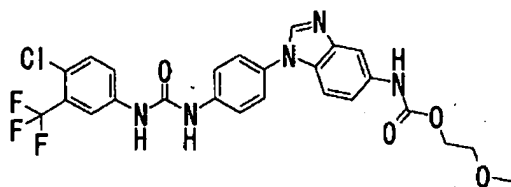
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  518 (M+H)。

[実施例44]

(1–{4–[3–(4–クロロ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}–1H–ベンズイミダゾール–5–イル)カルバミン酸 2–メトキシエチルエステル(表1化合物番号44)



[0369] [化81]



[0370] 表題化合物は実施例41と同様な方法で、1-[4-(5-アミノベンズイミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸メキシエチルから合成することができる。

[0371]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 27 (3H, s), 3. 57 (2H, m), 4. 22 (2H, m), 7. 41-7. 70 (7H, m), 7. 92 (1H, s), 8. 11-8. 13 (2H, m), 8. 45 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 9. 13 (1H, s), 9. 26 (1H, s), 9. 76 (0. 5H, s), 9. 99 (0. 5H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  548 ( $M+H$ )。

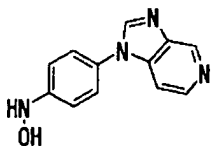
#### [実施例45]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア (表1化合物番号45)

#### 工程A

N-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ヒドロキシルアミンの調製

[0372] [化82]



[0373] 実施例1工程Aで得た1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン40mg (0. 167mmol)をジオキサン3mLに溶解し、亜鉛末40mgおよび飽和塩化アンモニウム水溶液1mLを加え、激しく室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮し、N-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)-ヒドロキシルアミンの粗生成物を得た。生

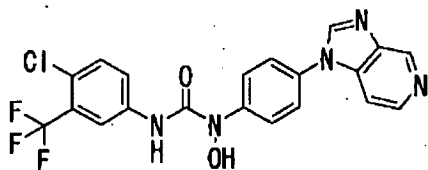
成物は更に精製することなく次の反応に使用した。

[0374] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  227(M+H)。

[0375] 工程B

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号45)の調製

[0376] [化83]



[0377] 工程Aで得た、N-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ヒドロキシルアミン 37mgを塩化メチレン5mLに溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート41mg(1.84mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1でトリチュレーションして 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号45) 12mg(16%)を白色固体として得た。

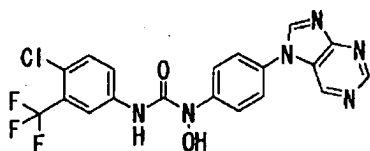
[0378]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62-7.76(7H, m), 8.14-8.43(2H, m), 8.55(1H, m), 8.98(1H, m), 10.00(1H, s), 11.10(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  448(M+H)。

[実施例46]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-プリン-7-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号46)

[0379] [化84]



[0380] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、プリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

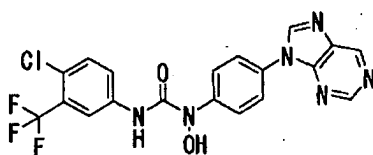
[0381]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 7.82 (4H, dd,  $J=25.3, 13.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=9.2, 3.7\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.08 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, s), 10.0 (1H, s), 11.06 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  449 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[実施例47]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-プリン-9-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号47)

[0382] [化85]



[0383] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、プリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

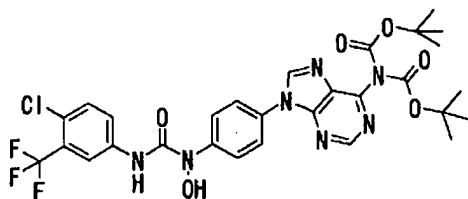
[0384]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.88 (4H, dd,  $J=20.3, 12.8\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.02 (2H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, s), 9.96 (1H, s), 11.0 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  449(M+H)。

[実施例48]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}-3-ヒドロキシウレア(表1化合物番号48)

[0385] [化86]



[0386] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

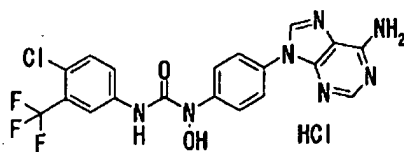
[0387]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 50(9H, s), 7. 44(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 62(2H, d,  $J=7.0$ Hz), 7. 77(1H, dd,  $J=8.9, 3.0$ Hz), 7. 86(2H, d,  $J=7.2$ Hz), 7. 97(1H, d,  $J=2.7$ Hz), 8. 2(1H, s), 8. 48(1H, d,  $J=4.3$ Hz), 8. 83(1H, s), 9. 43(1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  664(M+H)。

[実施例49]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア 塩酸塩(表1化合物番号49)

[0388] [化87]



[0389] 表題化合物は実施例30と同様の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}

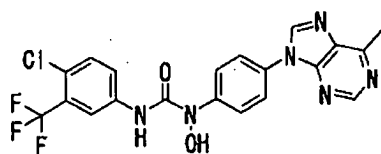
ル}-3-ヒドロキシウレアより合成することができる。

- [0390]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.80 (4H, dd,  $J=15.9, 9.3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.05 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  464 (M+H)。

[実施例50]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-[4-(6-メチルプリン-9-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号50)

- [0391] [化88]



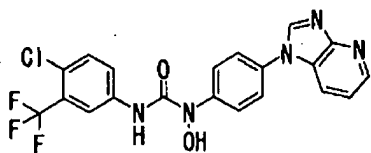
- [0392] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、6-メチルプリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

- [0393]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (3H, s), 7.65 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.87 (4H, dd,  $J=8.5, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.01 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  463 (M+H)。

[実施例51]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-(4-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア(表1化合物番号51)

[0394] [化89]



[0395] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

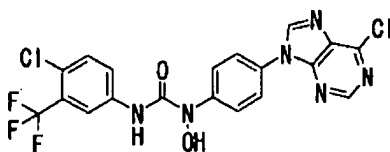
[0396]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.40 (1H, dd,  $J=3.2, 4.8\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.99 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[実施例52]

1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号52)

[0397] [化90]



[0398] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、6-クロロプリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

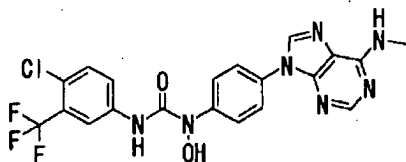
[0399]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.88 (4H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=8.5, 2.3\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 9.12 (1H, s), 10.01 (1H, s), 11.03 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  483(M+H)。

[実施例53]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号53)

[0400] [化91]



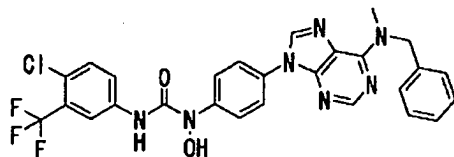
[0401] 1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア 30mg (0.062mmol)を40%メチルアミンメタノール溶液2mLに溶解し、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後残渣をメガボンドエルトシリカゲル(1g, 酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号53) 3.21mg(11%)を得た。

[0402]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.51(3H, br. s), 7.67(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.82(4H, m), 8.06(1H, dd,  $J=8.2, 2.5\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.35(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.56(1H, s), 9.96(1H, s), 10.98(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  478(M+H)。

[実施例54]

1-{4-[6-(ベンジル-メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号54)

[0403] [化92]



[0404] 表題化合物は実施例53と同様の手法により、1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フ

エニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレアおよびベンジルメチルアミンより合成することができる。

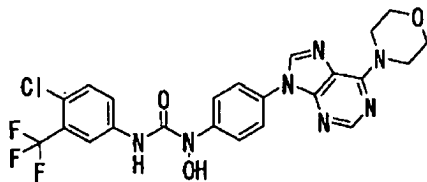
[0405]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 27 (3H, s), 7. 26-7. 32 (5H, m), 7. 38 (1H, d,  $J=13.4\text{Hz}$ ), 7. 42 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7. 54 (1H, dd,  $J=13.4, 2.6\text{Hz}$ ), 7. 65 (2H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 7. 80 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7. 89 (1H, s), 8. 15 (1H, s), 8. 39 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  568 (M+H)。

[実施例55]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル)プリン-9-イル)フェニル]ウレア (表1化合物番号55)

[0406] [化93]



[0407] 表題化合物は実施例53と同様の手法により、1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレアおよびモルホリンより合成することができる。

[0408]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 77 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4. 27 (4H, br), 7. 65 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 82 (4H, s), 8. 03 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 8. 32 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8. 61 (1H, s), 9. 97 (1H, s), 10. 98 (1H, s)

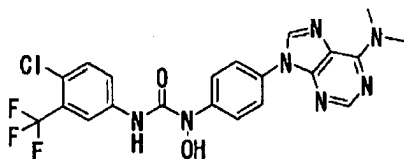
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  534 (M+H)。

[実施例56]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-[4-(6-ジメチルアミノプリン-9-イル)フェニル]-1-ヒドロキシウレア (表1化合物番号56)



[0409] [化94]



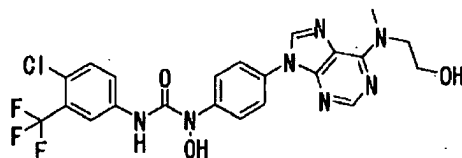
[0410] 表題化合物は実施例53と同様の手法により、1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレアおよびジメチルアミンより合成することができる。

[0411]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 51 (6H, br), 7. 67 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7. 82 (4H, m), 8. 06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.5\text{Hz}$ ), 8. 28 (1H, s), 8. 35 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8. 56 (1H, s), 9. 96 (1H, s), 10. 98 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  492 (M+H)。

[実施例57]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(4-{6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]プリン-9-イル}フェニル)ウレア (表1化合物番号57)

[0412] [化95]



[0413] 表題化合物は実施例53と同様の手法により、1-[4-(6-クロロプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレアおよび2-メチルアミノエタノールより合成することができる。

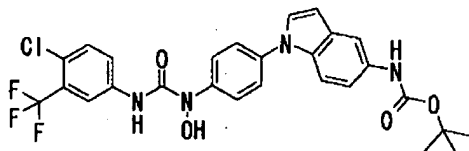
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 71 (2H, br), 4. 80 (2H, br), 7. 66 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 82 (4H, m), 8. 05 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, s), 8. 33 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8. 56 (1H, s), 9. 97 (1H, s), 10. 99 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  522 (M+H)。

## [実施例58]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(表1化合物番号58)

[0414] [化96]



[0415] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、(1H-インドール-5-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

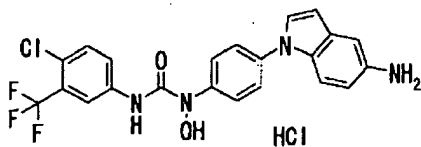
[0416]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.56 (9H, s), 6.57 (2H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.88–7.01 (2H, br), 7.15–7.70 (9H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  561 ( $M+H$ )。

## [実施例59]

1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア塩酸塩(表1化合物番号59)

[0417] [化97]



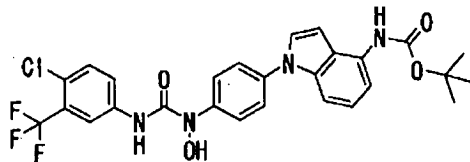
[0418] 表題化合物は実施例17と同様の手法により、(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルより合成することができる。

[0419] ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  461 ( $M+H$ )。

## [実施例60]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号60)

[0420] [化98]



[0421] 表題化合物は実施例45と同様の手法により、4-アミノインドール、二炭酸ジtert-ブチル、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

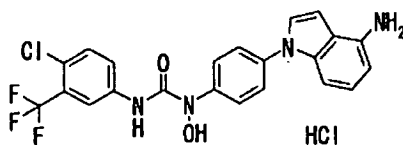
[0422]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (9H, s), 6.52 (1H, br), 6.71 (1H, s), 7.04–7.56 (6H, m), 7.65 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.30 (1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  505 ( $M+H$ )。

## [実施例61]

1-[4-(4-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア塩酸塩(表1化合物番号61)

[0423] [化99]



[0424] 表題化合物は実施例17と同様の手法により(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルより合成することができる。

[0425]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.85 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.1

0(1H, d, J=7.6Hz), 7.21(1H, t, J=8.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.6Hz),  
7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, d, J=3.3Hz),  
7.80(2H, d, J=8.5Hz), 8.14(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 9.95(1H, s),  
11.02(1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 461(M+H)。

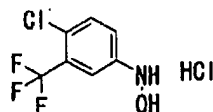
[実施例62]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号62)

工程A

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩の調製

[0426] [化100]



[0427] 2-クロロ-5-ニトロベンゾトリフルオライド4.51g(20mmol)をエタノール21mLに溶解し、亜鉛末3.8gおよび塩化アンモニウム420mgを水5mLに溶解したものに加え、70℃で1時間攪拌した。不溶物をろ過によって除去した反応液を濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分配し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を乾燥後減圧下濃縮し、得られた残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液30mLを加え、生成する白色沈殿を濾集し、酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥し、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩3.08g(63%)を得た。

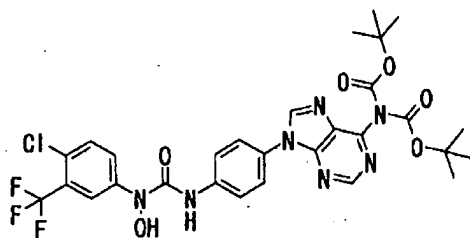
[0428]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.10(1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 7.29(1H, d, J=2.6Hz), 7.48(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(3H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 249(M+H)。

[0429] 工程B

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号62)の調製

[0430] [化101]



[0431] 実施例29工程Bにて調製した9-(4-アミノフェニル)-6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9H-プリン100mg (2.35mmol)を塩化メチレン6mLに溶解し、トリホスゲン28mg (0.94mmol)を一度に加えた。ついでハニグ塩基0.042mL (2.42mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。生じたスラリーにN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩64mg (2.59mmol)をハニグ塩基0.123mL (7.05mmol)および塩化メチレン4mLに溶解したものを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(100mL)および水(100mL)で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後減圧下濃縮し、残渣をメガボンドエルトシリカゲルカラム(5g, n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル}-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号62)57mg (37%)を白色固体として得た。

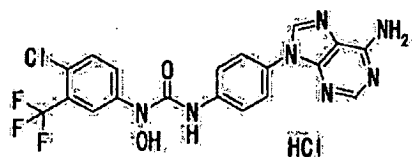
[0432]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (18H, s), 6.80 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.62 (4H, dd,  $J=26.1, 8.9\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.74 (1H, br), 8.88 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  664 (M+H)。

[実施例63]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア 塩酸塩(表1化合物番号63)

[0433] [化102]



[0434] 表題化合物は実施例30と同様の手法を用いて、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル}-1-ヒドロキシウレアより合成することができる。

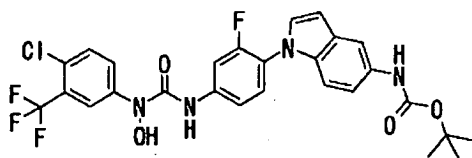
[0435]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.38 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.66-7.78 (4H, m), 7.95 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.86 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  464 ( $M+H$ )。

[実施例64]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]-2-フルオロフェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号64)

[0436] [化103]



[0437] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシカルアミン塩酸塩および[1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルより合成することができる。

[0438]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (9H, s), 6.60 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.44 (1H

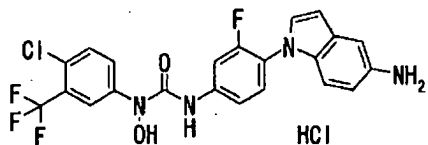
, d, J=1.0 Hz), 7.55 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.68–7.78 (3H, m), 7.85–7.95 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.19 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.19 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) m/z 523.03 (M+H-t-Bu)

[実施例65]

3-[4-(5-アミノインドール-1-イル)-3-フルオロフェニル]-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号65)

[0439] [化104]



[0440] 表題化合物は実施例30と同様の手法を用いて、(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]-2-フルオロフェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルより合成することができる。

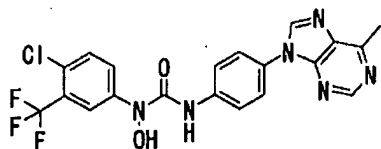
[0441]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.81 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.55 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=2.0 Hz), 7.73–7.76 (2H, m), 7.93 (2H, d, J=11.2 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.04 (1H, s), 10.09 (2H, br. s), 11.27 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) m/z 463.2 (M+H)。

[実施例66]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-1-[4-(6-メチルプリン-9-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号66)

[0442] [化105]



[0443] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および6-メチルプリン、4-フルオロニトロベンゼンより合成することができる。

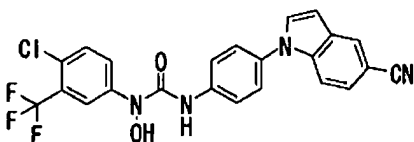
[0444]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 79(3H, s), 7. 70(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 81–7. 98(5H, m), 8. 19(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8. 83(1H, s), 8. 90(1H, s), 9. 86(1H, s), 11. 12(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  463(M+H)。

[実施例67]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-シアノインドール-1-イル)フェニル]-1-ヒドロキシウレア(表1化合物番号67)

[0445] [化106]



[0446] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および5-シアノインドール、4-フルオロニトロベンゼンより合成することができる。

[0447]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6. 84(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 52–7. 59(3H, m), 7. 64(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 73(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 86(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 89–7. 96(3H, m), 8. 20(2H, m), 9. 96(1H, s), 11. 11(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  471. 1(M+H)。



## [実施例68]

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-[4-(6-ジメチルアミノプリン-9-イル)フェニル]-3-ヒドロキシウレア(表1化合物番号68)

[0448] [化107]



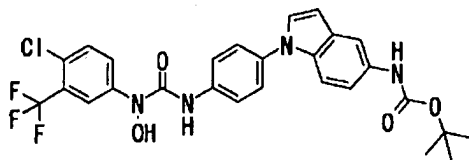
[0449] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-ジメチルアミンより合成することができる。

[0450]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.70 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.80 (4H, dd,  $J=30.0, 8.9\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.83 (1H, s), 11.12 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  492 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

## [実施例69]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(表1化合物番号69)

[0451] [化108]



[0452] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および(1H-インドール-5-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、4-フルオロニトロベンゼンより合成することができる。

[0453]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (9H, s), 6.59 (1H, d,  $J=3$ ).

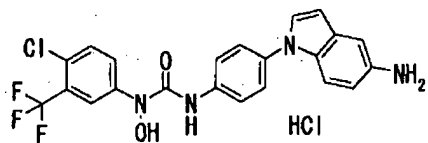
3Hz), 7.11(1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.30(1H, d, J=3.3Hz), 7.35-7.48(4H, m), 7.64(2H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, br), 7.87(1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.08(1H, d, J=2.7Hz), 8.55(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 561(M+H)。

[実施例70]

1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩(表1化合物番号70)

[0454] [化109]



[0455] 表題化合物は実施例30と同様の手法を用いて、(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルより合成することができる。

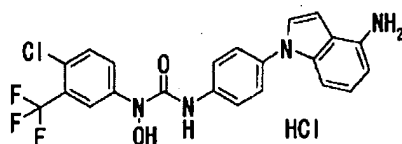
[0456]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.78(1H, d, J=3.3Hz), 7.18(1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.9Hz), 7.55-7.80(3H, m), 7.88(1H, J=9.8Hz), 8.20(1H, d, J=2.7Hz), 9.80(1H, s), 10.11(1H, br), 11.16(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 461(M+H)。

[実施例71]

1-[4-(4-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩(表1化合物番号71)

[0457] [化110]



[0458] 表題化合物は実施例70と同様の手法を用いて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および4-アミノインドール、二炭酸ジtert-ブチル、4-フルオロニトロベンゼンより合成することができる。

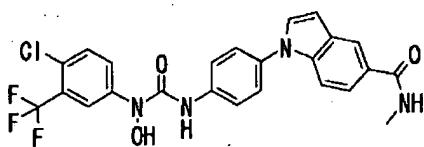
[0459]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.84 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.77-7.84 (2H, m), 7.89 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, s), 11.12 (1H, s).

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  461 ( $M+H$ ).

[実施例72]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号72)

[0460] [化111]



[0461] 表題化合物は実施例62と同様の手法をもちいて、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および1-(4-アミノフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルアミドより合成することができる。

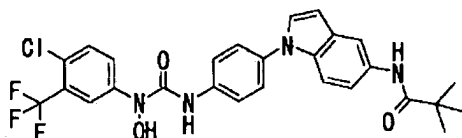
[0462]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.53-7.58 (3H, m), 7.68-7.74 (3H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.20 (2H, m), 8.37 (1H, q,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.83 (1H, s), 11.12 (1H, s).

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  503. 5(M+H)。

[実施例73]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロピオンアミド(表1化合物番号73)

[0463] [化112]



[0464] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩および無水ピバリン酸より合成することができる。

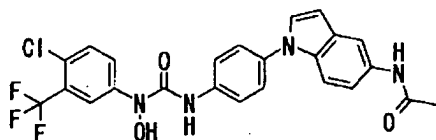
[0465]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 23(9H, s), 6. 62(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 34(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 46(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 50(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 56(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7. 72(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 87(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 90-7. 96(2H, m), 8. 20(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9. 12(1H, s), 9. 78(1H, s), 11. 09(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  545(M+H)。

[実施例74]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)アセトアミド(表1化合物番号74)

[0466] [化113]



[0467] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-

イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩および無水酢酸より合成することができる。

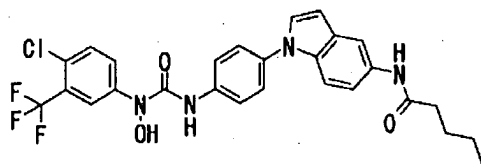
[0468]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.35–7.65 (4H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=9.2, 2.7\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.78 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.09 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  503 ( $M+H$ )。

[実施例75]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)ペンタンアミド(表1化合物番号75)

[0469] [化114]



[0470] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびn-バレロイルクロリドより合成することができる。

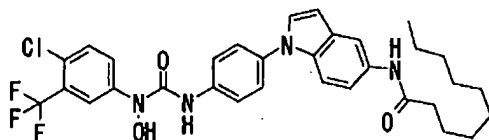
[0471]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, q,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 2.31 (1H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=8.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.65 (1H, s), 9.77 (1H, s),

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  545 ( $M+H$ )。

[実施例76]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)デカンアミド(表1化合物番号76)

[0472] [化115]



[0473] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびn-デカノイルクロリドより合成することができる。

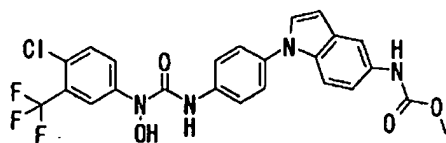
[0474]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.27 (14H, br), 2.32 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.06–7.31 (5H, m), 7.35–7.50 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.81 (1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  615 ( $M+H$ )。

[実施例77]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸メチルエステル(表1化合物番号77)

[0475] [化116]



[0476] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびクロロギ酸メチルより合成することができる。

[0477]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.71 (3H, s), 6.60 (1H, d,  $J=3.$

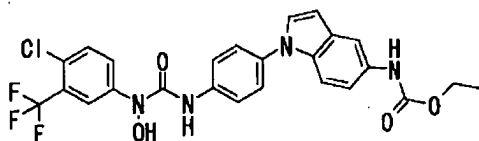
0Hz), 6.75(1H, s), 7.04(1H, d, J=8.9Hz), 7.15–7.30(5H, m), 7.36(1H, d, J=8.9Hz), 7.51(1H, s), 7.68–7.72(2H, m), 7.93(1H, d, J=2.6Hz), 8.93(1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 519(M+H)。

[実施例78]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 エチルエステル(表1化合物番号78)

[0478] [化117]



[0479] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびクロロギ酸エチルより合成することができる。

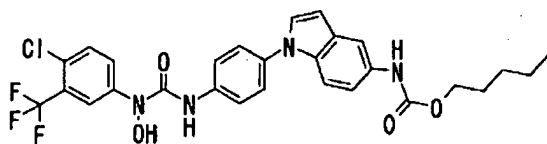
[0480]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 6.62(1H, d, J=2.6Hz), 6.63(1H, s), 7.09(1H, dd, J=8.9, 2.0Hz), 7.25–7.45(6H, m), 7.53(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 7.95(1H, d, J=2.6Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 533(M+H)。

[実施例79]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 ペンチルエステル(表1化合物番号79)

[0481] [化118]



[0482] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびクロロギ酸n-ペンチルより合成することができる。

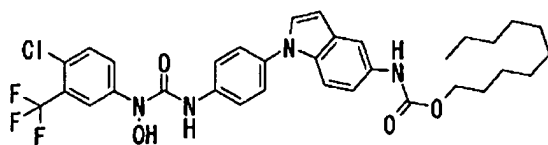
[0483]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.32 (4H, m), 1.62 (2H, m), 4.03 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.16-7.35 (6H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, br), 7.75 (1H, br), 7.95 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  575 ( $M+H$ )。

[実施例80]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 デシルエステル(表1化合物番号80)

[0484] [化119]



[0485] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびクロロギ酸n-デシルより合成することができる。

[0486]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, m), 1.30 (14H, br), 1.61 (2H, m), 4.03 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.68 (1H



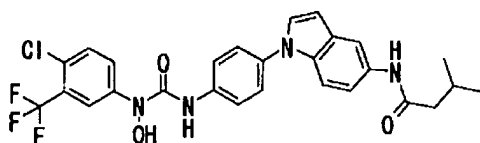
, s), 6. 76(1H, d, J=8. 9Hz), 7. 07(1H, dd, J=9. 0, 2. 0Hz), 7. 17-7. 36(6H, m), 7. 38(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 52(1H, d, J=2. 0Hz), 7. 66-7. 75(2H, m), 7. 95(1H, d, J=2. 7Hz), 8. 92(1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 645(M+H)。

[実施例81]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)-3-メチルブチルアミド(表1化合物番号81)

[0487] [化120]



[0488] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびイソバレロイルクロリドより合成することができる。

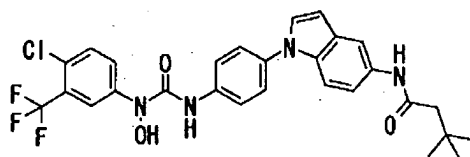
[0489]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0. 95(6H, d, J=6. 3Hz), 2. 12(1H, m), 2. 21(2H, m), 6. 62(1H, d, J=2. 3Hz), 7. 29(1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 45-7. 95(7H, m), 8. 00(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 19(1H, d, J=2. 7 Hz), 9. 75(2H, d, J=5. 9Hz), 11. 08(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 545(M+H)。

[実施例82]

N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)-3, 3-ジメチルブチルアミド(表1化合物番号82)

[0490] [化121]



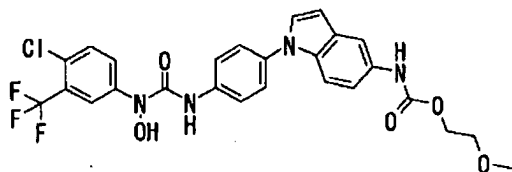
[0491] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびtert-ブチルアセチルクロリドより合成することができる。

[0492]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (9H, s), 2.20 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9.69 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.09 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  559 (M+H)。

[実施例83]

(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2-メトキシエチルエステル(表1化合物番号83)

[0493] [化122]



[0494] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびクロロギ酸2-メトキシエチルより合成することができる。

[0495]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (3H, s), 3.57 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d

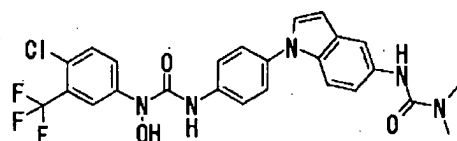
, J=8.6Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 7.58(1H, d, J=3.3Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.78(1H, br), 7.85(2H, d, J=8.9Hz), 7.91(1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz), 9.58(1H, br), 9.75(1H, s), 11.10(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 563(M+H)。

[実施例84]

3-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)-1,1-ジメチルウレア(表1化合物番号84)

[0496] [化123]



[0497] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびN, N-ジメチルカルバミン酸クロリドより合成することができる。

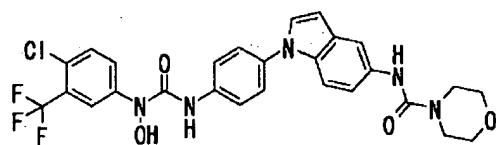
[0498]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.92(3H, s), 3.16(3H, s), 4.66(1H, br), 6.38(1H, d, J=3.0Hz), 6.56(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 6.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.26(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, d, J=3.3Hz), 7.50(2H, d, J=8.9Hz), 7.65(2H, d, J=8.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.9Hz), 7.99(1H, d, J=2.3Hz), 9.55(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 532(M+H)。

[実施例85]

モルホリン-4-カルボン酸 (1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)アミド(表1化合物番号85)

[0499] [化124]



[0500] 表題化合物は実施例41と同様の手法をもちいて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩および4-モルホリニルカルバミン酸クロリドより合成することができる。

[0501]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 41 (4H, m), 3. 63 (4H, m), 6. 58 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7. 22 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7. 40-7. 78 (6H, m), 7. 85 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7. 96 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8. 19 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8. 45 (1H, s), 9. 78 (1H, s), 11. 08 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  574 ( $M+H$ )。

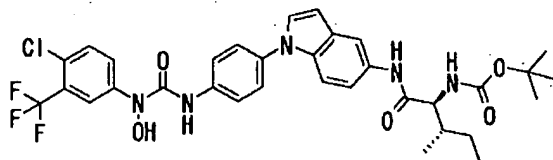
[実施例86]

(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸 (1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)アミド(表1化合物番号86)

工程A

[1-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-(2S, 3S)-2-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

[0502] [化125]



[0503] 1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメ

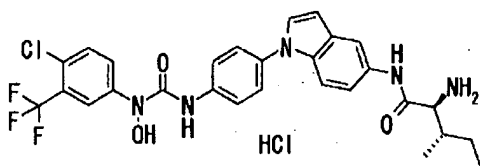
チル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩80mg(0.16mmol)をメタノール0.2mLおよび塩化メチレン2.0mLの混合液に溶解し、tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシン N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 59mg(0.18mmol)およびピリジン0.5mLを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後減圧下濃縮し、残渣をメガボンドエルトシリカゲル(2g、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し[1-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-(2S, 3S)-2-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル 15.0mg(14%)を白色固体として得た。

[0504] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 674(M+H)。

[0505] 工程B

(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸 (1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)アミド(表1化合物番号86)の調製

[0506] [化126]



[0507] [1-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-(2S, 3S)-2-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル 15.0mg(14%)を4N塩化水素酢酸エチル溶液2mLに溶解し、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルからトリチュレーションし(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸 (1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)アミド(表1化合物番号86)7.0mg(17%)を白色固体として得た。

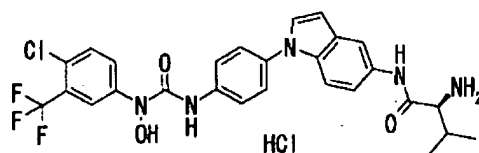
[0508]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85–1.03 (6H, m), 1.63 (1H, m), 1.95 (1H, br), 3.85 (1H, br), 6.68 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.32–7.95 (8H, m), 8.21 (1H, m), 9.73 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 10.53 (1H, br), 11.19 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ )

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  574 (M+H)。

[実施例87]

(S)-2-アミノ-N-(1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレイド]フェニル}-1H-インドール-5-イル)-3-メチルブチルアミド(表1化合物番号87)

[0509] [化127]



[0510] 表題化合物は実施例86と同様の手法を用いて、1-[4-(5-アミノインドール-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ヒドロキシウレア塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-バリン N-ヒドロキシスクシンイミドエステルより合成できる。

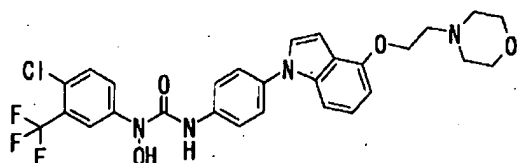
[0511]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.22 (1H, m), 3.83 (1H, br), 6.69 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.75–7.95 (7H, m), 8.20 (1H, s), 8.27 (2H, br), 9.75 (1H, br), 10.55 (1H, br), 11.17 (1H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  560 (M+H)。

[実施例88]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-3-{4-[4-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)インドール-1-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号88)

[0512] [化128]



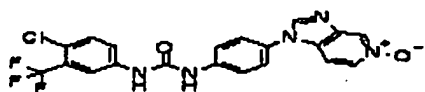
[0513] 表題化合物は実施例62と同様の方法で、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドロキシシルアミン塩酸塩、1H-インドール-4-オール、2-(モルホリン-4-イル)エタノール、4-フルオロニトロベンゼンより得ることができる。

[0514]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (4H, br), 2.80 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.60 (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.79 (1H, s), 11.10 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  575 ( $M+H$ ).

[実施例89]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-オキシイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア (表1化合物番号89) の合成

[0515] [化129]



[0516] 実施例1で調製した、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルフェニル)ウレア 540mg (1.25mmol) を酢酸10mL に溶解し、30%過酸化水素水3mLを加え50℃で1日攪拌した。溶媒を減圧下留去した残渣をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=9:1~4:1)で分離し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-オキシイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア (表1化合物番号89) 282mg (53%) を白色固体として得た。

[0517]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.60–7.78 (7H, m), 8.13–8.15 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, s), 9.29 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 ( $M+H$ )。

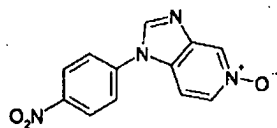
[実施例90]

1-[4-(4-クロロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表1化合物番号90)の合成

工程A

1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 5-オキシドの調製

[0518] [化130]



[0519] 実施例1工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 483mg (2.01mmol)を酢酸15mLに溶解し、30%過酸化水素水2mLを加え、50℃で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=9:1)で分離し、1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 5-オキシド 298mg (57%)を淡黄色固体として得た。

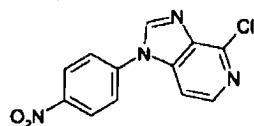
[0520]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, dd,  $J=0.6, 7.2\text{Hz}$ ), 8.05 (2H, m), 8.20 (1H, dd,  $J=1.7, 7.0\text{Hz}$ ), 8.45 (2H, m), 8.87 (1H, s), 8.97 (1H, s)

工程B

4-クロロ-1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの調製



[0521] [化131]



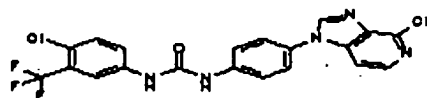
[0522] 工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)イミダゾ-1H-[4, 5-c]ピリジン-5-オキシド 42mg (0.164mmol)をオキシ塩化リン5mLに溶解し、80℃で14時間攪拌した。過剰試薬を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル(10mLx2)および炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で分配した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=19:1)で分離し4-クロロ-1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン 45mg(定量的)を淡黄色固体として得た。

[0523]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.48(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.70-7.80(3H, m), 8.30(1H, s), 8.36(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.56(2H, m)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  275( $M+H$ )。

[0524] 工程C

1-[4-(4-クロロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表1化合物番号90)の調製

[0525] [化132]



[0526] 工程Bで調製した4-クロロ-1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン 41mg (0.150mmol)を50%酢酸に溶解し、鉄粉42mg (0.75mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル(10mLx2)および炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で分配した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し1-(4-アミノフェニル)-4-クロロイミダゾ-1H-[4, 5-c]ピリジンを粗生成物として得た。粗生成物を更に精製

することなくジクロロメタン10mLに溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート 31mg (0.15mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=19:1)で分離し、得られた粗成生物をエタノールから再結晶して、1-[4-(4-クロロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表1化合物番号90) 44mg (63%)を無色結晶として得た。

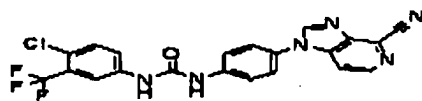
[0527]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.60–7.67 (5H, m), 7.70–7.75 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.29 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  467 ( $M+H$ )。

[実施例91]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号91)

[0528] [化133]



[0529] 実施例89で調製した1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(5-オキシイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア 112mg (0.25mmol)をアセトニトリル10mLに溶解し、トリメチルシリルシアニド104  $\mu\text{L}$  (0.75mmol)および1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデセン20  $\mu\text{L}$  (0.75mmol)を加え、80°Cで6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した残渣をシリカゲルカラム(草野社製Si-10カラム30cm、ジクロロメタン:メタノール=9:1–4:1)で分離し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア(表1化合物番号91) 15mg (15%)を白色固体として得た。

[0530]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62–7.67 (4H, m), 7.70–7.75 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.59 (1

H, d, J=5.6Hz), 8.99(1H, s), 9.19(1H, s), 9.29(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 457(M+H)。

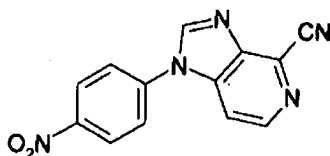
[実施例92]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸 (2-(ジメチルアミノ)エチル)アミド(表1化合物番号92)

工程A

1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボニトリルの調製

[0531] [化134]



[0532] 実施例90工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)イミダゾ-1H-[4, 5-c]ピリジン-5-オキシド100mg(0.39mmol)をジメチルホルムアミド 1mLおよびジオキサン2mLの混合溶媒に溶解し、トリメチルシリルシアニド310 $\mu$ L(0.78mmol)およびN,N-ジメチルカルバモイルクロリド144 $\mu$ L(0.78mmol)を加え、90℃で14時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した残渣を酢酸エチル(10mLx2)および炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で分配した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルでトリチュレーションして1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボニトリル 78mg(75%)を淡黄色固体として得た。

[0533]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.07-8.13(2H, m), 8.14-8.16(1H, m), 8.47-8.53(2H, m), 8.67(1H, d, J=5.5Hz), 9.20(1H, s)

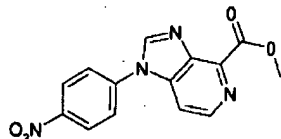
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 266(M+H)。

[0534] 工程B

1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエス

## テルの調製

[0535] [化135]



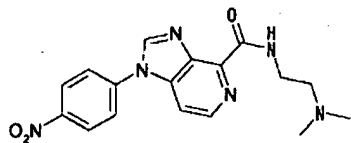
[0536] 工程Aで調製した1-(4-ニトロフェニル)イミダゾ-1H-[4, 5-c]ピリジン-4-カルボニトリル 74mg (0.28mmol)をメタノール10mLに溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液2mLを加え、4時間加熱還流攪拌した。溶媒を減圧下留去した残渣を酢酸エチル(10mLx2)および炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で分配した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。溶媒を減圧下留去した残渣をメガボンドエルトシリカゲル(2g、ジクロロメタン:メタノール=30:1)で分離し1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル 34mg (41%)を白色固体として得た。

[0537]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.17 (3H, s), 7.70–7.80 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.52–8.57 (2H, m), 8.72–8.74 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ )  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  299 ( $M+H$ )。

[0538] 工程C

1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミドの調製

[0539] [化136]



[0540] 工程Bで調製した1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル 11mg (0.037mmol)をメタノール5mLに溶解し、N, N-ジメチルエチレンジアミン100  $\mu\text{L}$ を加え2時間加熱還流攪拌した。溶媒を減圧下留去

した残渣をメガボンドエルトシリカゲル(1g、ジクロロメタン:メタノール=30:1~4:1)で分離し1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミド 7. 3mg(51%)を白色固体として得た。

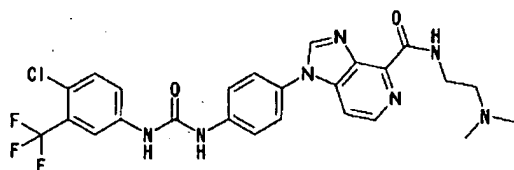
[0541]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 30(6H, s), 2. 65(2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3. 73(2H, t,  $J=5.9$ Hz), 7. 62(1H, d,  $J=5.3$ Hz), 7. 73-7. 77(2H, m), 8. 39(1H, s), 8. 50-8. 54(2H, m), 8. 64(1H, d,  $J=5.6$ Hz), 8. 90(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  355(M+H)。

[0542] 工程D

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミド(表1化合物番号92)の調製

[0543] [化137]



[0544] 表題化合物は実施例1工程BおよびCと同様の方法で1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミドおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートより合成することができる。

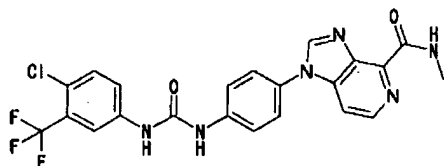
[0545]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2. 39(6H, s), 2. 73(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 3. 73(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 7. 50-7. 70(4H, m), 7. 73-7. 77(3H, m), 8. 04(1H, m), 8. 54(1H, m), 8. 66(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  546(M+H)。

[実施例93]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸 メチルアミド(表1化合物番号93)

[0546] [化138]



[0547] 表題化合物は実施例92工程CおよびDと同様の方法で1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル、メチルアミンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチルフェニル)イソシアネートより合成することができる。

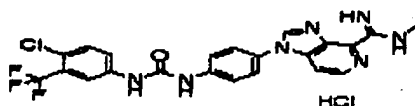
[0548]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 93 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7. 62-7. 80 (7H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 49 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8. 83 (1H, s), 9. 02 (1H, br. q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 9. 21 (1H, s), 9. 30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  489 ( $M+H$ )。

[実施例94]

1-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-N-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボキサミジン 塩酸塩(表1化合物番号94)

[0549] [化139]



[0550] 実施例91で調製した1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]ウレア12mg (0. 026mmol)をメタノール5mLに溶解し、ナトリウムメチラートの28%メタノール溶液を1滴(触媒量)加え室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸1滴で中和後ジメチルアミン40%メタノール溶液を50  $\mu\text{L}$ 加えさらに室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した残渣を逆相高圧液体クロマトグラフィー(C18カラム、アセトニトリル:水=55:45、0. 05%トリフルオロ酢酸)で分離した。目的物を含む画分を濃縮した後トリフルオロ酢酸を塩酸と

置換し1-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-N-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボキサミジン塩酸塩(表1化合物番号94) 4.2mg(30%)を白色固体として得た。

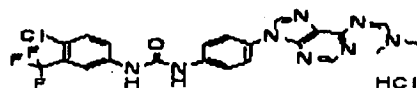
[0551]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20(3H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.63-7.8(6H, m), 8.05(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s), 8.68(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.16(1H, s), 9.68(1H, s), 9.73(1H, s), 9.86(1H, s), 9.89(1H, s), 10.34(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  457(M+H)。

[実施例95]

N'-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン 塩酸塩(表1化合物番号95)

[0552] [化140]



[0553] 1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩 463mg(0.957mmol)をピリジン10mLに溶解し、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール455mg(3.83mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチルからトリチュレーションし濾集して真空下乾燥した。白色固体をメタノールおよび4N塩酸10mLに溶解し減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルからトリチュレーションし、濾集後真空下乾燥して、N'-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン 塩酸塩(表1化合物番号95) 580mg(定量的)を白色固体として得た。

[0554]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30(3H, s), 3.45(3H, s), 4.30(1H, br. s), 7.60-7.80(6H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.14(1H, m), 8.75(1H, s), 9.02(1H, s), 9.63(1H, s), 10.09(1H, s), 10.38(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  503(M+H)。

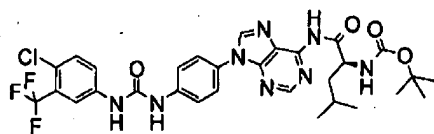
## [実施例96]

(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド 塩酸塩(表1化合物番号96)

工程A

[1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イルカルボニル)-3-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

[0555] [化141]



[0556] 1-[4-(6-アミノ-プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩 300mg(0.620mmol)をテトラヒドロフラン15mLに溶解し、tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン 771mg(3.10mmol)および(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノーホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP) 1.60g(3.10mmol)およびハニグ塩基0.54mL(3.10mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメガボンドエリートシリカゲル(10g, 酢酸エチル)で精製し、[1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イルカルボニル)-3-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル320mg(78%)を白色固体として得た。

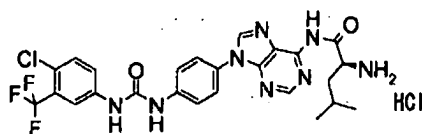
[0557] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 661(M+H)。

[0558] 工程B

(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド 塩酸塩(表1化合物番号96)の調製



[0559] [化142]



[0560] [1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イルカルボニル)-3-メチルブチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル310mg(0.47mmol)を4N塩化水素酢酸エチル溶液5mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルからトリチュレーションし、濾集後真空下乾燥して、(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド塩酸塩(表1化合物番号96)280mg(定量的)を得た。

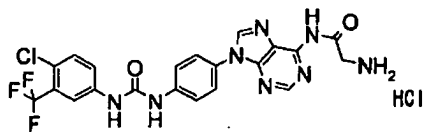
[0561]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 0.96(3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 1.60-1.65(1H, m), 1.70-1.80(2H, m), 4.40(1H, br. s), 7.65-7.83(6H, m), 8.14(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.30-8.37(3H, m), 8.75(1H, s), 8.93(1H, br. s), 9.38(1H, br. s), 9.55(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  561( $M+H$ )。

[実施例97]

2-アミノ-N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アセトアミド 塩酸塩(表1化合物番号97)

[0562] [化143]



[0563] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびte

rt-ブトキシカルボニル-グリシンから合成できる。

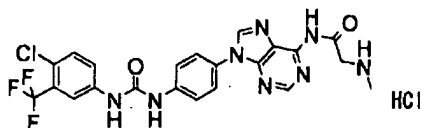
[0564]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.17 (2H, m), 7.65–7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.20–8.25 (3H, m), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  505 (M+H)。

[実施例98]

N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-2-メチルアミノアセトアミド 塩酸塩(表1化合物番号98)

[0565] [化144]



[0566] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびte rt-ブトキシカルボニル-ザルコシンから合成できる。

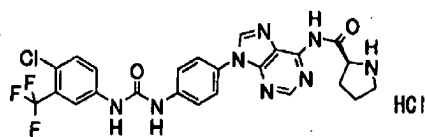
[0567]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (3H, br. s), 4.87 (2H, br. s), 7.65–7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.48 (1H, br. s), 9.53 (1H, br. s), 9.67 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  519 (M+H)。

[実施例99]

(S)-ピロリジン-2-カルボン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド 塩酸塩(表1化合物番号99)

[0568] [化145]



[0569] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-プロリンから合成できる。

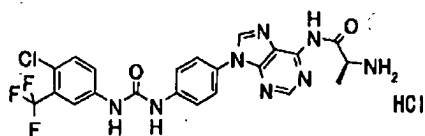
[0570]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53-2.58 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.83-3.85 (1H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 7.64-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.95 (1H, br. s), 9.55 (1H, br. s), 9.77 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  545 ( $M+H$ )。

[実施例100]

(S)-2-アミノ-N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)プロピオンアミド 塩酸塩(表1化合物番号100)

[0571] [化146]



[0572] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-アラニンから合成できる。

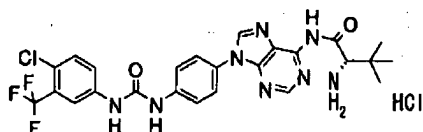
[0573]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.4 (1H, br. s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.30-8.37 (3H, m), 8.79 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.95 (1H, br. s), 9.52 (1H, br. s), 9.72 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  519(M+H)。

[実施例101]

(S)-2-アミノ-N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3, 3-ジメチルブチルアミド 塩酸塩(表1化合物番号101)

[0574] [化147]



[0575] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-tert-ブチルグリシンから合成できる。

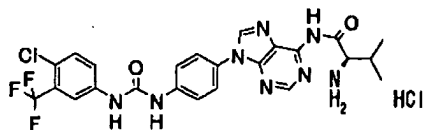
[0576]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00(9H, s), 4.40(1H, br. s), 7.65-7.80(6H, m), 8.14(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.30-8.37(3H, m), 8.80(1H, s), 8.92(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  561(M+H)。

[実施例102]

(R)-2-アミノ-N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-メチルブチルアミド 塩酸塩(表1化合物番号102)

[0577] [化148]



[0578] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびte

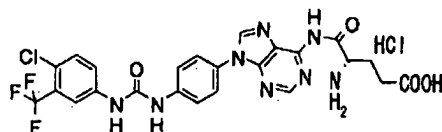
tert-ブトキシカルボニル-D-バリンから合成できる。

- [0579]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.30–2.35 (1H, m), 4.15–4.20 (1H, m), 7.66–7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.30–8.40 (3H, m), 8.79 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, br. s), 9.70 (1H, br. s), 11.48 (1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  547 (M+H)。

[実施例103]

(S)-4-アミノ-4-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イルカルバモイル)ブタン酸 塩酸塩(表1化合物番号103)

[0580] [化149]



- [0581] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 5-tert-ブチルエステルから合成できる。

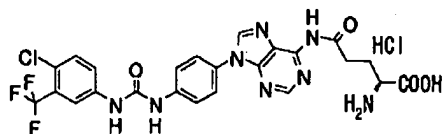
- [0582]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53–2.58 (2H, m), 2.62–2.68 (2H, m), 3.83–3.85 (1H, m), 4.34–4.36 (2H, m), 7.64–7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.33 (1H, br. s), 9.47 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  577 (M+H)。

[実施例104]

(S)-2-アミノ-4-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イルカルバモイル)ブタン酸 塩酸塩(表1化合物番号104)

[0583] [化150]



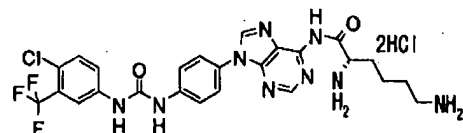
[0584] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびtert-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 1-tert-ブチルエステルから合成できる。

[0585] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  577(M+H)。

[実施例105]

(S)-2, 6-ジアミノヘキサン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド 塩酸塩(表1化合物番号105)

[0586] [化151]



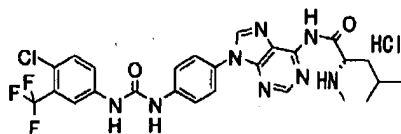
[0587] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびジtert-ブトキシカルボニル-L-リジンから合成できる。

[0588] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  576(M+H)。

[実施例106]

(S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸 (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド塩酸塩(表1化合物番号106)

[0589] [化152]



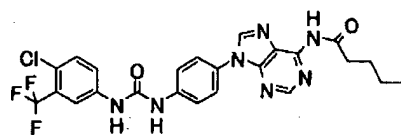
[0590] 表題化合物は実施例96と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびN-メチル-L-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシンから合成できる。

[0591] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  575(M+H)。

〔実施例107〕

ペンタン酸(9-[4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)アミド(表1化合物番号107)

[0592] [化153]



[0593] 1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩 30mg (0.062mmol)をピリジン3mLに溶解し、無水バレリン酸35mg (0.186mmol)および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン8mg (0.062mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し濃縮した。残渣をメガボンドエルトシリカゲル(1g, 酢酸エチル)で精製して、ペンタン酸(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)アミド(表1化合物番号107) 22.2mg (56%)を白色固体として得た。

[0594] <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(2H, m), 1.61(2H, m), 2.59(2H, m), 7.64–7.83(6H, m), 8.14(1H, d, J=2.3Hz), 8.68(1H, s), 8.83(1H, s), 9.16(1H, s), 9.27(1H, s),

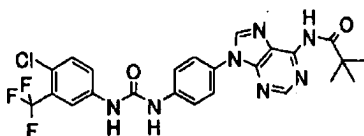
10. 73(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  532(M+H)。

[実施例108]

N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9  
H-プリン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロピオンアミド(表1化合物番号108)

[0595] [化154]



[0596] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩および無水ピバリン酸から合成できる。

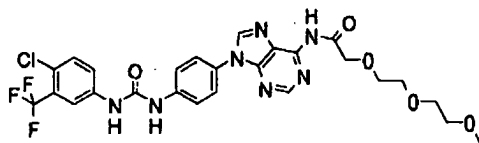
[0597]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 30(9H, s), 7. 60-7. 82(6H, m), 8. 14(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8. 76(1H, s), 8. 81(1H, s), 9. 17(1H, s), 9. 28(1H, s), 10. 24(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  532(M+H)。

[実施例109]

N-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9  
H-プリン-6-イル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]アセトアミド(表1化合物  
番号109)

[0598] [化155]



[0599] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イ



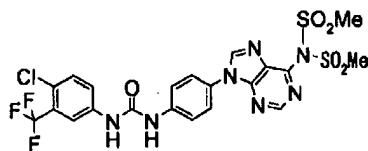
ル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩および  
2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]アセチルクロリドから合成できる。

- [0600]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 20 (2H, s), 3. 41-3. 45 (2H, m), 3. 55-3. 65 (4H, m), 4. 69-4. 75 (2H, m), 4. 37 (3H, s), 7. 64-7. 84 (6H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8. 73 (1H, s), 8. 88 (1H, s), 9. 25 (1H, br. s), 9. 39 (1H, br. s), 10. 45 (1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  608 (M+H)。

[実施例110]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(ジメタンスルホニルアミノ)-プリン-9-イル]-フェニル}ウレア (表1化合物番号110)

[0601] [化156]



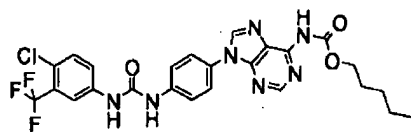
- [0602] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびメタンスルホニルクロリドから合成できる。

- [0603]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 93 (6H, s), 7. 62-7. 91 (6H, m), 8. 14 (1H, br. s), 8. 40 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 83-8. 86 (2H, m), 9. 05 (1H, s), 9. 16 (1H, s), 9. 32 (1H, br. s), 9. 45 (1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  604 (M+H)。

[実施例111]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 ペンチルエステル (表1化合物番号111)

[0604] [化157]



[0605] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸ペンチルから合成できる。

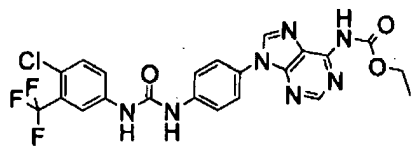
[0606]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.32-1.36 (4H, m), 1.66 (2H, dd,  $J=6.6, 7.3\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.60-7.80 (6H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.38 (1H, br. s), 9.49 (1H, br. s), 10.58 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  562 ( $M+H$ )。

[実施例112]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 エチルエステル(表1化合物番号112)

[0607] [化158]



[0608] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸エチルから合成できる。

[0609]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.62-7.82 (6H, m), 8.15 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 9.45 (1H, br. s), 10.58 (1H,

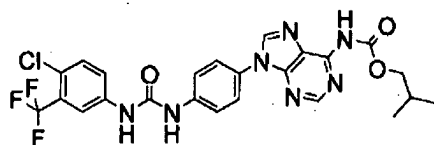
br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  520(M+H)。

[実施例113]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 イソブチルエステル(表1化合物番号113)

[0610] [化159]



[0611] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸イソブチルから合成できる。

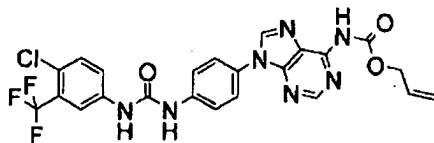
[0612]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.95(1H, m), 3.95(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.62-7.82(6H, m), 8.18(1H, br. s), 8.67(1H, s), 8.80(1H, s), 9.17(1H, br. s), 9.29(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  548(M+H)。

[実施例114]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 アリルエステル(表1化合物番号114)

[0613] [化160]



[0614] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩および

クロロギ酸アリルから合成できる。

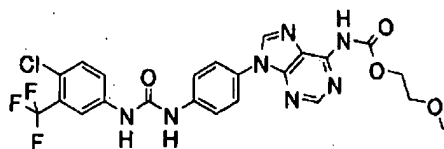
[0615]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.69 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.27 (1H, dd,  $J=2.0, 10.5\text{Hz}$ ), 5.44 (1H, dd,  $J=2.0, 15.5\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, m), 7.62–7.82 (6H, m), 8.17 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.49 (1H, br. s), 9.60 (1H, br. s), 10.84 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  532 ( $M+H$ )。

[実施例115]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-メトキシエチルエステル(表1化合物番号115)

[0616] [化161]



[0617] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸2-メトキシエチルから合成できる。

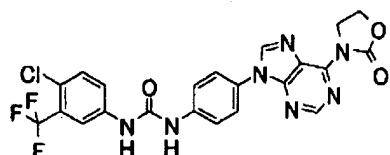
[0618]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.60 (2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.28 (2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.65–7.82 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.15 (1H, br. s), 9.25 (1H, br. s), 10.78 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  550 ( $M+H$ )。

[実施例116]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表1化合物番号116)

[0619] [化162]



[0620] 表題化合物は実施例107と同様の方法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびクロロギ酸2-クロロエチルから合成できる。

[0621]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 90 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4. 43 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7. 62-7. 82 (6H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 69 (1H, s), 8. 83 (1H, s), 9. 17 (1H, br. s), 9. 29 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  518(M+H)。

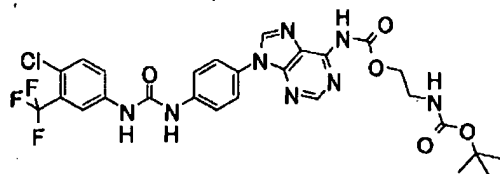
[実施例117]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(メチルアミノ)エチルエステル 塩酸塩(表1化合物番号117)

#### 工程A

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステルの調製

[0622] [化163]



[0623] (2-ヒドロキシエチル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル 110mg (0. 62mmol)、ハニグ塩基108  $\mu\text{L}$  (0. 62mmol)を塩化メチレン3mLに溶解し、トリホス

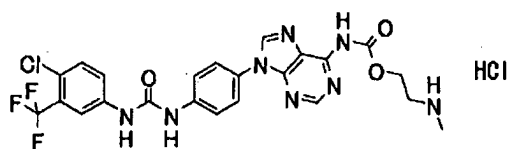
ゲン 74mg (0.248mmol)を一度に加え、15分間攪拌した。1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩 30mg (0.062mmol)をピリジン3mLに溶解した溶液を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をメガボンドエリートシリカゲル(1g、メタノール:酢酸エチル=1:30)で精製し(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステル 13mg (33%)を白色固体として得た。

[0624] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 649(M+H)。

[0625] 工程B

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(メチルアミノ)エチルエステル 塩酸塩(表1化合物番号117)の調製

[0626] [化164]



[0627] (9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステル 13mg (0.02mmol)を4N塩化水素酢酸エチル溶液2mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1からトリチュレーションし濾集して真空下乾燥し、(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-(メチルアミノ)エチルエステル塩酸塩 1.7mg (16%)を白色固体として得た。

[0628]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (3H, br. s), 4.37 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.62-7.81 (6H, m), 8.08 (1H, br. s), 8.14 (1H, s), 8.71

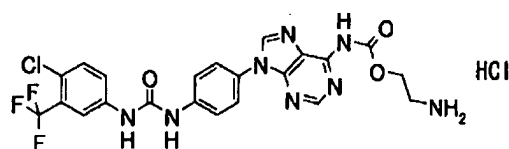
(1H, s), 8.88(1H, s), 9.60(1H, br. s), 9.82(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  549(M+H)。

[実施例118]

(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 2-アミノエチルエステル 塩酸塩(表1化合物番号118)

[0629] [化165]



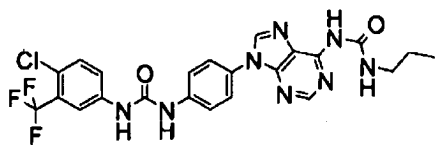
[0630] 表題化合物は実施例117と同様の手法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩および(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルから合成することができる。

[0631]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.19(2H, m), 3.85(3H, br. s), 4.37(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.62-7.81(6H, m), 8.08(1H, br. s), 8.14(1H, s), 8.71(1H, s), 8.88(1H, s), 9.60(1H, br. s), 9.82(1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  535(M+H)。

[実施例119]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-プロピルウレア(表1化合物番号119)

[0632] [化166]



[0633] 1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩 300mg (0.62mmol) をピリジン10mL に溶解し、プロピルイソシアネート1.58g (18.6mmol) を加え50℃で8時間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し濃縮した。残渣をn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1からトリチュレーションし濾集して真空下乾燥し 1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-プロピルウレア (表1化合物番号119) 210mg (64%) を白色固体として得た。

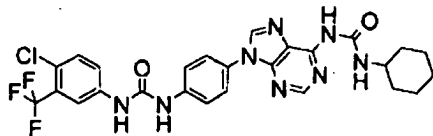
[0634]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.56 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.25 (2H, m), 7.62–7.79 (6H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.45 (1H, br. s), 9.59 (1H, br. s), 9.68 (1H, br. s), 9.72 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  533 ( $M+H$ )。

[実施例120]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-シクロヘキシルウレア (表1化合物番号120)

[0635] [化167]



[0636] 表題化合物は実施例119と同様の手法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イ



ル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびシクロヘキシルイソシアネートから合成することができる。

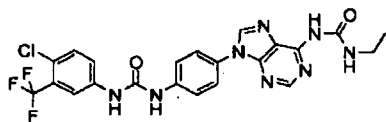
[0637]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.67 (1H, m), 7.65–7.83 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.47 (1H, br. s), 9.61 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  573 (M+H)。

[実施例121]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-エチルウレア(表1化合物番号121)

[0638] [化168]



[0639] 表題化合物は実施例119と同様の手法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびエチルイソシアネートから合成することができる。

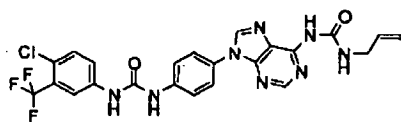
[0640]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.30 (2H, m), 7.62–7.80 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, br. s), 9.26 (1H, br. s), 9.39 (1H, br. s), 9.66 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  519 (M+H)。

[実施例122]

1-アリル-3-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)ウレア(表1化合物番号122)

[0641] [化169]



[0642] 表題化合物は実施例119と同様の手法を用いて、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩およびアリルイソシアネートから合成することができる。

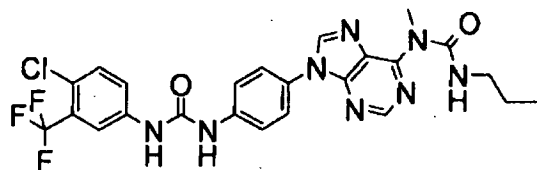
[0643]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, m), 7.62–7.80 (6H, m), 8.12 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, br. s), 9.25 (1H, br. s), 9.55 (1H, br. s), 9.78 (1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  531 ( $M+H$ )。

[実施例123]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9  
H-プリン-6-イル)-1-メチル-3-プロピルウレア (表2化合物番号1)

[0644] [化170]



[0645] 表題化合物は実施例119の手法を用いて、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア 塩酸塩およびプロピルイソシアネートから合成することができる。

[0646]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, m), 3.22 (2H, q,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 7.60–7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.30

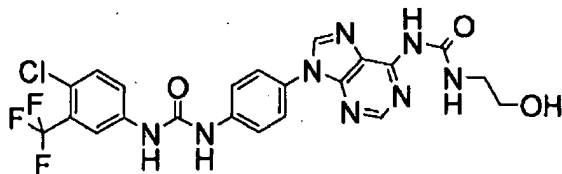
(1H, s), 10.01 (1H, t, J=5.6Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 547 (M+H)。

[実施例124]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア(表2化合物番号2)

[0647] [化171]



[0648] 1-アリル-3-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)ウレア50mg(0.09mmol)をテトラヒドロフラン3mL、水1mLの混液に溶解し、0.1M四酸化オスミウム水溶液19 $\mu$ Lおよび過ヨウ素酸ナトリウム81mg(0.19mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール2mLに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム5mg(0.13mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮しシリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物5mg(13%)を白色結晶として得た。

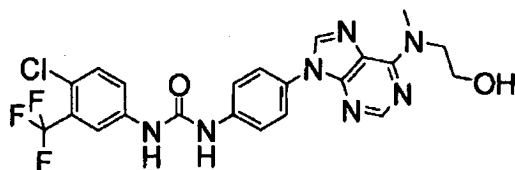
[0649]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30(2H, m), 3.54(2H, m), 4.86(1H, t, J=4.9Hz), 7.60-7.80(6H, m), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.58(1H, s), 8.79(1H, s), 9.30(1H, s), 9.44(1H, s), 9.52(1H, m), 9.69(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 535 (M+H)。

[実施例125]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-{6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]プリン-9-イル}フェニル)ウレア(表2化合物番号3)

[0650] [化172]



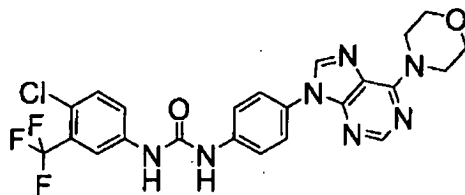
[0651] 表題化合物は実施例35の手法により、6-クロロプリン、2-(メチルアミノ)エタノール、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0652]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (5H, m), 3.78 (2H, m), 4.78 (1H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.60–7.80 (6H, m), 8.13 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.16 (1H, m), 9.29 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  506 (M+H)。

[実施例126]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルプリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号4)

[0653] [化173]



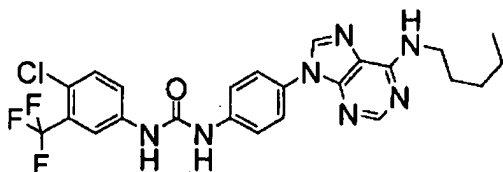
[0654] 表題化合物は実施例35の手法により6-クロロプリン、モルホリン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0655]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.74 (4H, m), 4.28 (4H, m), 7.60–7.80 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.18 (1H, m), 9.29 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  517 (M+H)。

## [実施例127]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(ペンチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号5)

[0656] [化174]



[0657] 表題化合物は実施例35の手法により、6-クロロプリン、n-ペンチルアミン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

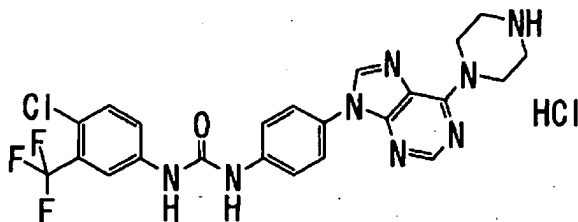
[0658]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.32 (4H, m), 1.61 (2H, m), 3.49 (2H, m), 7.60–7.80 (6H, m), 7.98 (1H, br. s), 8.13 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.16 (1H, m), 9.29 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  518 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

## [実施例128]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-ピペラジーン-1-イルプリン-9-イル)フェニル]ウレア 塩酸塩(表2化合物番号6)

[0659] [化175]



[0660] 表題化合物は実施例35の手法により、6-クロロプリン、ピペラジン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成

することができる。

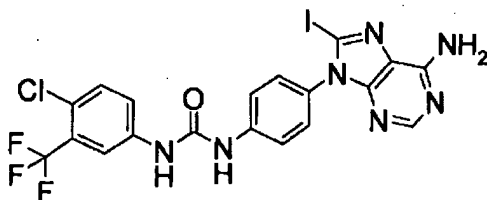
[0661]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.50 (4H, m), 5.16 (4H, m), 7.60–7.78 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 9.74 (1H, s), 9.89 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  517 (M+H)。

[実施例129]

1-[4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号7)

[0662] [化176]



[0663] 1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア300mg (0.67mmol)をテトラヒドロフラン18mLに懸濁し、 $-70^\circ\text{C}$ に冷却した。リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(1.8M)3mLを滴下し、2時間かけて $0^\circ\text{C}$ まで昇温させながら攪拌した。再度 $-70^\circ\text{C}$ に冷却し、ヨウ素350mg (1.38mmol)を加え、1時間攪拌した。酢酸 $100\mu\text{L}$ を加え、反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物243mg (63%)を黄色固体として得た。

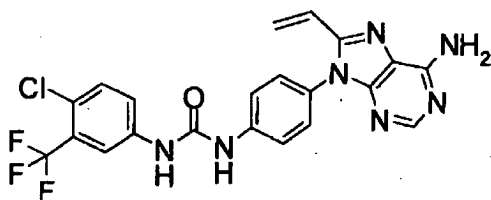
[0664]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.37 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, s), 7.65–7.70 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  574 (M+H)。

[実施例130]

1-[4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号8)

[0665] [化177]



[0666] 1-[4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア158mg(0.28mmol)をジメチルホルムアミド2mLに溶解し、ビニルトリブチルスズ262mg(0.82mmol)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム20mg(0.01mmol)を加え、95℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物122mg(93%)を白色固体として得た。

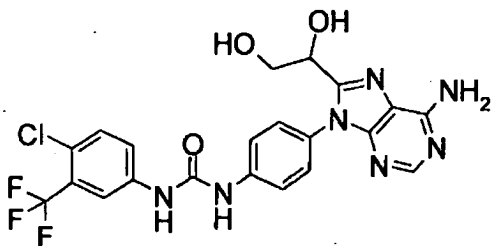
[0667]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.60(1H, dd,  $J=0.1, 11.1\text{Hz}$ ), 6.27(1H, dd,  $J=0.1, 17.5\text{Hz}$ ), 6.52(1H, dd,  $J=11.1, 17.5$ ), 7.37(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.45(2H, s), 7.65-7.70(4H, m), 8.05(1H, s), 8.14(1H, s), 9.19(1H, s), 9.30(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  474( $M+H$ )。

[実施例131]

1-{4-[6-アミノ-8-(1,2-ジヒドロキシエチル)プリン-9-イル]フェニル}-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号9)

[0668] [化178]



[0669] 1-[4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフル

オロメチル)フェニル)ウレア20mg(0.04mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、0.1M四酸化オスミウム水溶液20 $\mu$ Lおよび3%過酸化水素水143 $\mu$ Lを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物16.4mg(77%)を白色結晶として得た。

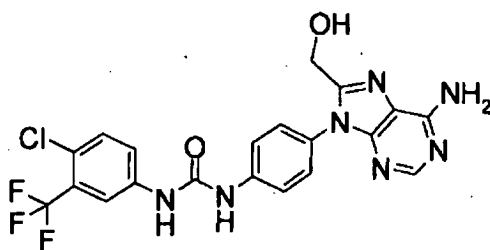
[0670]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.70(1H, m), 3.80(1H, m), 4.58(1H, m), 4.76(1H, m), 5.58(1H, m), 7.27(2H, s), 7.42(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.65–7.70(4H, m), 8.05(1H, s), 8.15(1H, s), 9.20(1H, s), 9.30(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  508(M+H)。

[実施例132]

1-[4-(6-アミノ-8-(ヒドロキシメチル)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号10)

[0671] [化179]



[0672] 1-[4-(6-アミノ-8-ホルミルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア20mg(0.04mmol)をテトラヒドロフラン4mL、水1mLの混液に溶解し、0.1M四酸化オスミウム水溶液20 $\mu$ Lおよび過ヨウ素酸ナトリウム40mg(0.19mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール2mLに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム5mg(0.13mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物13.4mg(66%)を白色結晶として得た。

[0673]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.53(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.48(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.29(2H, s), 7.46(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.65–7.70



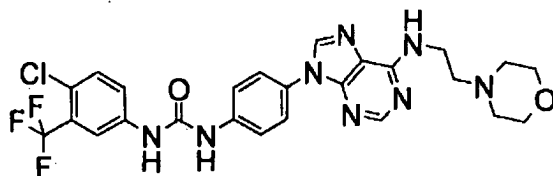
(4H, m), 8.08(1H, s), 8.13(1H, s), 9.19(1H, s), 9.34(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  478(M+H)。

[実施例133]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[6-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表2化合物番号11)

[0674] [化180]



[0675] 表題化合物は実施例35の手法により、6-クロロプリン、2-モルホリン-4-イルエチルアミン、4-フルオロニトロベンゼンおよび4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから合成することができる。

[0676]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.44(4H, m), 2.60(4H, m), 3.50-3.70(4H, m), 4.78(1H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.60-7.80(6H, m), 8.13(1H, s), 8.28(1H, s), 8.52(1H, s), 9.14(1H, m), 9.29(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  561(M+H)。

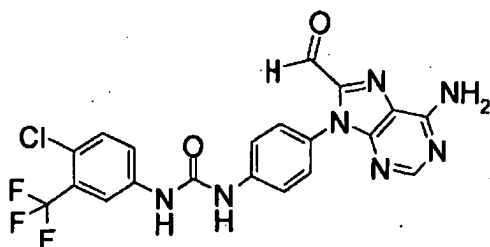
[実施例134]

1-[4-(6-アミノ-8-ジメチルアミノメチルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号12)

工程A

1-[4-(6-アミノ-8-ホルミルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアの調製

[0677] [化181]



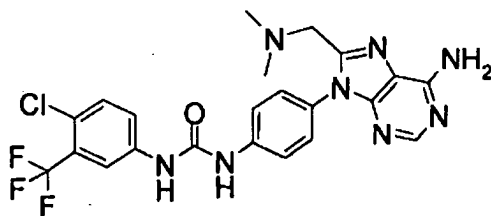
[0678] 1-[4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア20mg (0.04mmol)をテトラヒドロフラン4mL、水1mLの混液に溶解し、0.1M四酸化オスmium水溶液20 $\mu$ Lおよび過ヨウ素酸ナトリウム40mg (0.19mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、生成物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物18mg (90%)を白色結晶として得た。

[0679] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  476 (M+H)。

[0680] 工程B

1-[4-(6-アミノ-8-ジメチルアミノメチルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号12)の調製

[0681] [化182]



[0682] 1-[4-(6-アミノ-8-ホルミルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア15mg (0.03mmol)をメタノール1mLに溶解し、酢酸15 $\mu$ Lおよび2Nジメチルアミン0.1mL (0.20mmol)を加え、室温で30分攪拌した。さらに水素化シアノホウ素ナトリウム10mg (0.26mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄

し、減圧濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、目的物3.45mg(19%)を白色固体として得た。

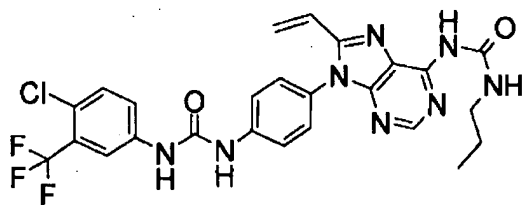
[0683]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16(6H, s), 5.44(2H, s), 7.45–7.47(4H, m), 7.61–7.67(4H, m), 8.11(1H, s), 8.16(1H, s), 9.79(1H, s), 9.96(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  505(M+H)。

[実施例135]

1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-8-ビニル-9H-プリン-6-イル)-3-プロピルウレア(表2化合物番号13)

[0684] [化183]



[0685] 表題化合物は実施例119の手法を用いて、1-[4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアおよびプロピルイソシアネートから合成することができる。

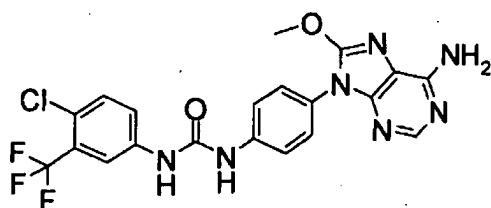
[0686]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.56(1H, m), 3.24(2H, m), 5.76(1H, dd,  $J=1.8, 12.7\text{Hz}$ ), 6.42(1H, dd,  $J=1.8, 15.1\text{Hz}$ ), 6.60(1H, dd,  $J=12.7, 15.1\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.65–7.70(4H, m), 8.15(1H, s), 8.47(1H, s), 9.30(1H, s), 9.39(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  559(M+H)。

[実施例136]

1-[4-(6-アミノ-8-メキシプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号14)

[0687] [化184]



[0688] 1-[4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア25mg(0.04mmol)をメタノール2mLに溶解し、ナトリウムメチラート5.6mg(0.10mmol)を加え、14時間還流攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物7mg(34%)を白色固体として得た

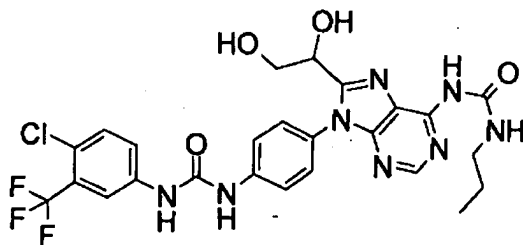
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.11(3H, s), 6.90(2H, s), 7.45(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65-7.74(4H, m), 8.01(1H, s), 8.20(1H, s), 9.11(1H, s), 9.25(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  478(M+H)。

[実施例137]

1-[9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-8-(1,2-ジヒドロキシエチル)-9H-プリン-6-イル]-3-プロピルウレア(表2化合物番号15)

[0689] [化185]



[0690] 表題化合物は実施例131と同様の手法により、1-(9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-8-ビニル-9H-プリン-6-イル)-3-

プロピルウレアより調製することができる。

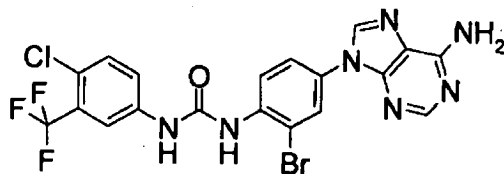
[0691]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.56 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.84 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.65–7.70 (4H, m), 8.18 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 9.25 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.35–9.45 (2H, m), 9.50 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  593 (M+H)。

[実施例138]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)-2-ブロモフェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号16)

[0692] [化186]



[0693] 1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア1g(2.23mmol)および酢酸ナトリウム0.8g(9.75mmol)を酢酸30mLに溶解し、臭素0.7g(4.38mmol)を滴下し、50℃で1時間攪拌した。水40mLを加え、析出物を濾集し、エタノールより再結晶し、目的物1.095g(93%)を白色固体として得た。

[0694]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43 (2H, s), 7.65 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.20–8.23 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.96 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  529 (M+H)。

[実施例139]

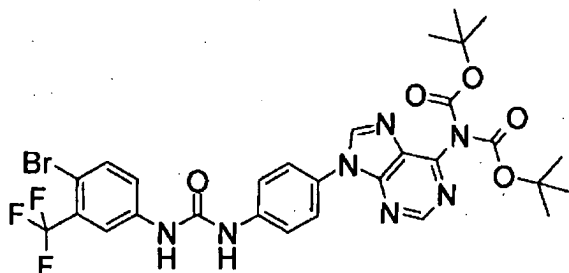
1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル

)フェニル)ウレア塩酸塩(表2化合物番号17)

### 工程A

1-[4-(6-ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-  
-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアの調製

[0695] [化187]



[0696] 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリン73mg(0.30mmol)をジクロロメタン0.2mLに溶解し、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール52mg(0.32mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン126mg(0.30mmol)のジクロロメタン溶液0.5mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。生成物を酢酸エチルより再結晶し、目的物を白色結晶として得た。

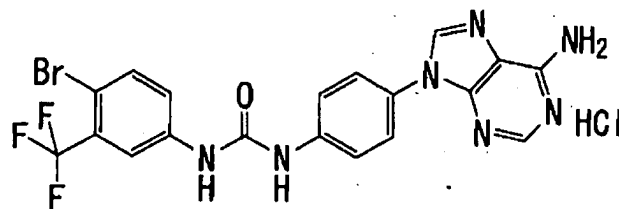
[0697]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.41(18H, s), 7.58(2H, m), 7.70(3H, m), 7.82(2H, m), 8.14(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.91(1H, s), 9.02(1H, s), 9.18(1H, s), 9.27(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  692, 694( $M+H$ )。

[0698] 工程B

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア塩酸塩(表2化合物番号17)の調製

[0699] [化188]



[0700] 1-[4-(6-ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア25mgをトリフルオロ酢酸1mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和重曹水で中和し、結晶を濾集して大量の水で水洗した。結晶を塩化水素メタノール溶液に溶解し、減圧濃縮したのち酢酸エチルからトリチュレーションし、目的物9.66mgを白色固体として得た。

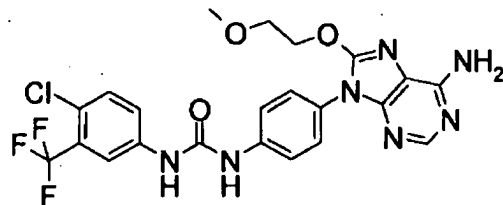
[0701]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.57 (2H, m), 7.69 (4H, m), 7.79 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  493 ( $M+H$ )。

[実施例140]

1-[4-[6-アミノ-8-(2-メトキシ-エトキシ)プリン-9-イル)-フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号18)

[0702] [化189]



[0703] 表題化合物は実施例136の手法により、1-[4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアおよび2-メトキ

シエタノールより調製することができる。

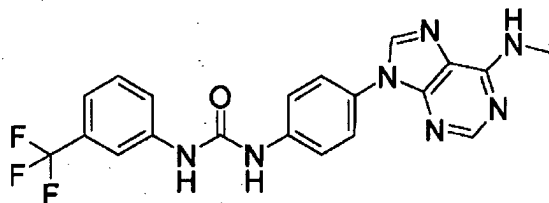
[0704]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (3H, s), 3.69 (2H, m), 4.63 (2H, m), 6.93 (2H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60–7.70 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  522 (M+H)。

[実施例141]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号19)

[0705] [化190]



[0706] 表題化合物は実施例29および30の手法により、[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルおよび3-トリフルオロメチルアニリンより調製することができる。

[0707]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.00 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.50–7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, br. s), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.13 (1H, s)

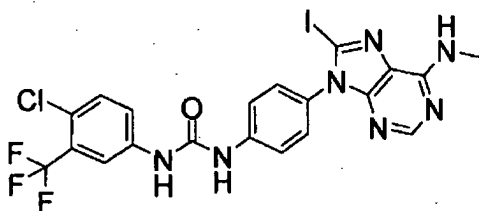
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  428 (M+H)。

[実施例142]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-ヨード-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号20)



[0708] [化191]



[0709] 表題化合物は実施例129の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレアより調製することができる。

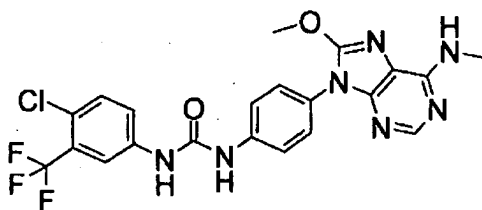
[0710]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 97 (3H, s), 7. 37 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 65-7. 72 (4H, m), 8. 00 (1H, s), 8. 09 (1H, s), 8. 14 (1H, s), 9. 20 (1H, s), 9. 31 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  588 (M+H)。

[実施例143]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-メトキシ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア (表2化合物番号21)

[0711] [化192]



[0712] 表題化合物は実施例136の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-ヨード-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレアおよびメタノールより調製することができる。

[0713]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 97 (3H, s), 7. 45 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 59-7. 67 (4H, m), 8. 09 (1H, s), 8. 10 (1H, s), 8. 13 (1H,

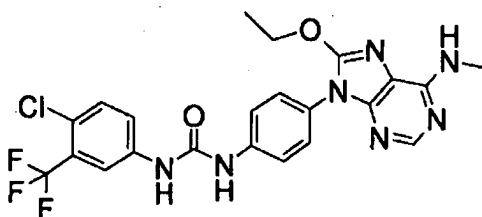
s), 9.11 (1H, s), 9.25 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  492 (M+H)。

[実施例144]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-エトキシ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号22)

[0714] [化193]



[0715] 表題化合物は実施例136の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-ヨード-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレアおよびエタノールより調製することができる。

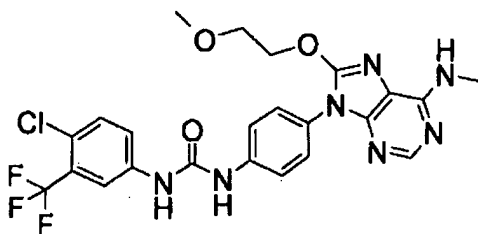
[0716]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 2.97 (3H, s), 4.55 (2H, q,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60-7.70 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  506 (M+H)。

[実施例145]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[8-(2-メトキシエトキシ)-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表2化合物番号23)

[0717] [化194]



[0718] 表題化合物は実施例136の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-エトド-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレアおよび2-メトキシエタノールより調製することができる。

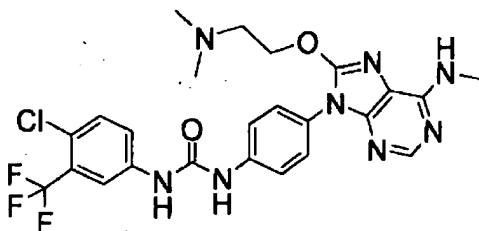
[0719]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.97 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.69 (2H, m), 4.63 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.60-7.70 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  536 ( $M+H$ )。

[実施例146]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-{4-[8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレア(表2化合物番号24)

[0720] [化195]



[0721] 表題化合物は実施例136の手法により、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(8-エトド-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレアおよび2-(ジメチルアミノ)エタノールより調製することができる。

[0722]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (6H, s), 2.64 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.98 (3H, s), 4.57 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, m), 7.48 (2

H, d, J=8.6Hz), 7.58–7.65(4H, m), 8.10(1H, s), 8.12(1H, s), 9.09(1H, s), 9.26(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 549(M+H)。

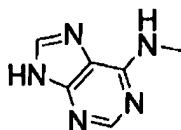
[実施例147]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号25)

工程A

メチルー(9H-プリン-6-イル)アミンの調製

[0723] [化196]



[0724] 6-クロロプリン12.5g(79mmol)を40%メチルアミンメタノール溶液20mLおよびエタノール20mLに溶解し、封管中120℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後150mLの水からトリチュレーションしてフィルター上に濾集し、水洗した後、真空下乾燥し、メチルー(9H-プリン-6-イル)アミン10.78g(90%)を白色固体として得た。

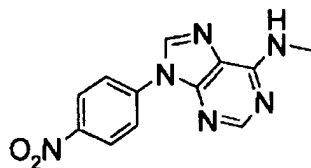
[0725]  $^1\text{H}$ -NMR(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.98(3H, br. s), 7.58(1H, br. s), 8.06(1H, s), 8.19(1H, br. s), 12.89(1H, br. s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 150(M+H)。

[0726] 工程B

メチルー[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミンの調製

[0727] [化197]



[0728] メチルー(9H-プリン-6-イル)アミン10.78g(80mmol)を120mLのジメチルスル

ホキシンドに溶解し、水素化ナトリウム(60%)1.98g(82.5mmol)をヘキサンで洗浄した後加え、室温で1時間攪拌した。4-フルオロニトロベンゼン13.0g(92mmol)を滴下して、80℃で2時間攪拌した。反応液を水300mLで希釈し、析出する結晶をフィルター上濾集した後水100mLついでエタノール500mLで順に洗浄し、真空下乾燥し目的物16.14g(83%)を黄色固体として得た。

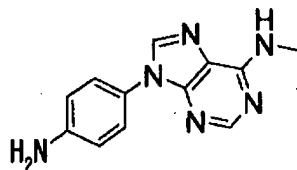
[0729]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.98(3H, br. s), 7.98(1H, br. s), 8.30–8.50(5H, m), 8.81(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  271(M+H)。

[0730] 工程C

[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルアミンの調製

[0731] [化198]



[0732] メチル-[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミン13.0g(48mmol)を1000mLのメタノールに懸濁し、10%パラジウム炭素1.8gを加え、60℃で6時間水素雰囲気下攪拌した。パラジウム炭素をセライトろ過で除去し、減圧下生成物を濃縮して得られた粗組成物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、目的物8.2g(70%)を淡黄色固体として得た。

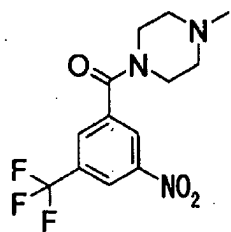
[0733]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.98(3H, br. s), 5.38(2H, s), 6.73(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.38(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.23(1H, s), 8.31(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  241(M+H)。

[0734] 工程D

(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

[0735] [化199]



[0736] 3-トリフルオロメチル-5-ニトロ安息香酸5.0g(21mmol)をジクロロメタン50mLに懸濁し、オキサリルクロリド4.3g(34mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタン70mLに溶解したものを1-メチルピペラジンのジクロロメタン70mL溶液に氷冷下滴下した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮し、目的物6.77g(定量的)を得た。

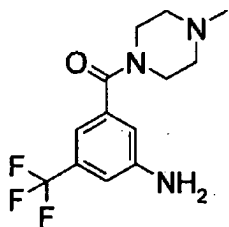
[0737]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35(3H, s), 2.15-2.60(4H, m), 3.43(2H, br. s), 3.83(2H, br. s), 8.02(1H, s), 8.45(1H, s), 8.55(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  318(M+H)。

[0738] 工程E

(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノールの調製

[0739] [化200]



[0740] (3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノール6.77g(21mmol)をメタノール50mLに溶解し、10%パラジウム炭素400mgを加え、常圧水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ過で除き、減圧下濃縮し、

残渣をヘキサンおよびジエチルエーテルより再結晶し、目的物6.14g(定量的)を白色固体として得た。

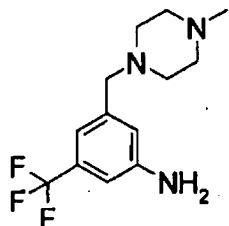
[0741]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.32(3H, s), 2.25–2.60(4H, m), 3.43(2H, br. s), 3.78(2H, br. s), 3.98(2H, br. s), 6.83(1H, s), 6.91(1H, s), 6.96(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  288(M+H)。

[0742] 工程F

3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[0743] [化201]



[0744] (3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン6.14g(21mmol)をテトラヒドロフラン50mLに溶解し、ボランテトラヒドロフラン錯体(1Nテトラヒドロフラン溶液)65mLを加え、6時間還流攪拌した。濃塩酸60mLを滴下し、室温で12時間攪拌した。反応液を固体炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮し、残渣をヘキサンおよびジエチルエーテルより再結晶し、目的物1.76g(30%)を白色固体として得た。

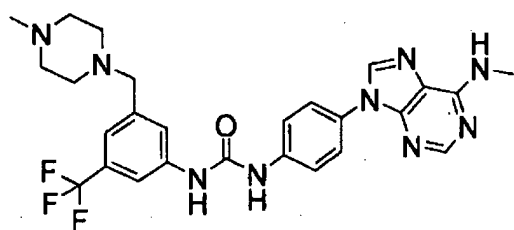
[0745]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23(3H, s), 2.35–2.50(8H, m), 3.43(2H, s), 3.82(2H, s), 6.76(1H, s), 6.82(1H, s), 6.95(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  274(M+H)。

[0746] 工程G

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号25)の調製

[0747] [化202]



[0748] 3-(メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン608mg(2. 12mmol)をジクロロメタン2mLに溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール380mg(2. 34mmol)を氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルアミン520mg(2. 16mmol)およびジメチルホルムアミド4mLを加え、さらに40℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し得られる残渣を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧下濃縮した。生成物を酢酸エチルより再結晶し、目的物742mg(62%)を白色結晶として得た。

[0749]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25–2.45 (8H, m), 2.95–3.05 (3H, br. s), 3.53 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, br. s), 7.91 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.15 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  540 ( $M+H$ )。

[实施例148]

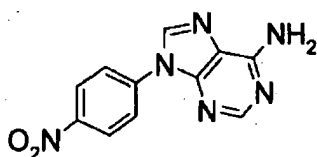
1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号26)

### 工程A

[9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミンの調製



[0750] [化203]



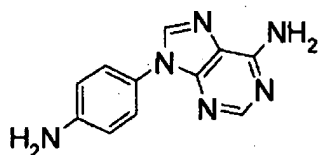
[0751] アデニン4.05g(30.0mmol)をジメチルスルホキシド100mLに溶解し、これにカリウム tert-ブトキシド3.5g(31.0mmol)および4-フルオロニトロベンゼン5.0g(35.0mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。溶液を水200mLで希釈し、生成した沈殿物を濾集し、水100mL、エタノール30mLで順に洗浄して真空中乾燥し、目的物7.2g(84%)を黄色固体として得た。

[0752]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.53(2H, br. s), 8.28(1H, s), 8.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.48(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.84(1H, s)

#### 工程B

[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミンの調製

[0753] [化204]



[0754] [9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミン13.1g(51mmol)を1000mLのメタノールに懸濁し、10%パラジウム炭素1.0gを加え、60℃で22時間水素雰囲気下攪拌した。パラジウム炭素をセライトろ過で除去し、熱メタノール3Lで洗浄した。メタノール溶液を減圧下濃縮して得られた粗成生物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製し、目的物10.29g(89%)を淡黄色固体として得た。

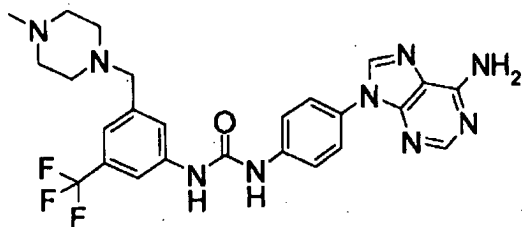
[0755]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.45(2H, s), 6.70(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.30(2H, s), 7.38(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.34(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  227( $M+H$ )。

## [0756] 工程C

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号26)の調製

## [0757] [化205]



[0758] 表題化合物は実施例147工程Gの手法により、3-(メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミンより調製することができる。

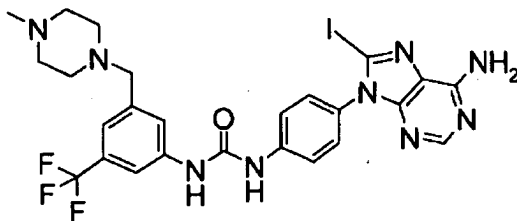
[0759]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.30-2.45 (8H, m), 3.52 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.15 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  526 ( $M+H$ )。

## [実施例149]

1-[4-(6-アミノ-8-ヨードプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号27)

## [0760] [化206]



[0761] 表題化合物は実施例129の手法により、1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]

]ー3ー[3ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ー5ー(トリフルオロメチル)フェニル]  
ウレアより調製することができる。

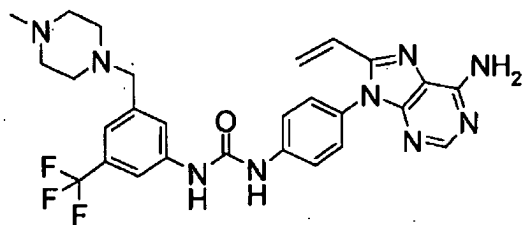
[0762]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 17 (3H, s), 2. 30ー2. 50 (8H, m), 3. 53 (2H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 38 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 44 (2H, br. s), 7. 56 (1H, s), 7. 68 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 94 (1H, s), 8. 01 (1H, s), 9. 08 (1H, s), 9. 20 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  652 (M+H)。

[実施例150]

1ー[4ー(6ーアミノー8ービニルプリンー9ーイル)フェニル]ー3ー[3ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ー5ー(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号28)

[0763] [化207]



[0764] 表題化合物は実施例130の手法により、1ー[4ー(6ーアミノー8ーヨードプリンー9ーイル)フェニル]ー3ー[3ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ー5ー(トリフルオロメチル)フェニル]ウレアより調製することができる。

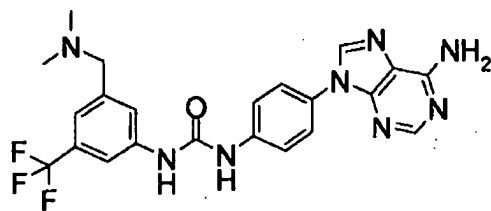
[0765]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 16 (3H, s), 2. 30ー2. 50 (8H, m), 3. 53 (2H, s), 5. 61 (1H, dd,  $J=0.1, 11.6$ ), 6. 28 (1H, dd,  $J=0.1, 17.2\text{Hz}$ ), 6. 55 (1H, dd,  $J=11.6, 17.2\text{Hz}$ ), 7. 23 (1H, s), 7. 35ー7. 40 (4H, m), 7. 57 (1H, s), 7. 70 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 93 (1H, s), 8. 08 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9. 09 (1H, s), 9. 20 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  552 (M+H)。

[実施例151]

1ー[4ー(6ーアミノプリンー9ーイル)フェニル]ー3ー(3ージメチルアミノメチルー5ー(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号29)

[0766] [化208]



[0767] 表題化合物は実施例147工程Gの手法により、3-(ジメチルアミノ)メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]アミンより調製することができる。

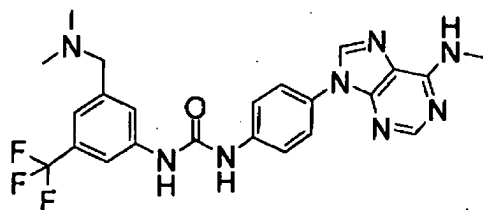
[0768]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 19(6H, s), 3. 46(2H, s), 7. 24(1H, s), 7. 36(2H, s), 7. 59(1H, s), 7. 66(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 88(1H, s), 8. 20(1H, s), 8. 52(1H, s), 9. 00(1H, s), 9. 13(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  471(M+H)。

[実施例152]

1-(3-ジメチルアミノメチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号30)

[0769] [化209]



[0770] 表題化合物は実施例147工程Gの手法により、3-(ジメチルアミノ)メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルアミンより調製することができる。

[0771]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 19(6H, s), 2. 95(3H, s), 3

. 46(2H, s), 7. 22(1H, s), 7. 57(1H, s), 7. 66(2H, d, J=8. 9Hz), 7. 79(2H, d, J=8. 9Hz), 7. 81(1H, br. s), 7. 88(1H, s), 8. 28(1H, s), 8. 51(1H, s), 8. 99(1H, s), 9. 13(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 471(M+H)。

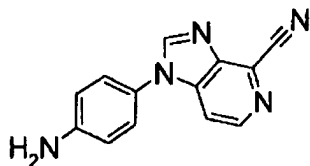
[実施例153]

1-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号31)

工程A

1-(4-アミノフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボニトリルの調製

[0772] [化210]



[0773] 1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボニトリル240mg (0. 9mmol)をメタノール100mLに溶解し、10%パラジウム炭素170mgを加え1時間水素雰囲気下還流攪拌した。パラジウム炭素をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮して得られた粗成生物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、目的物65mg(30%)を淡黄色固体として得た。

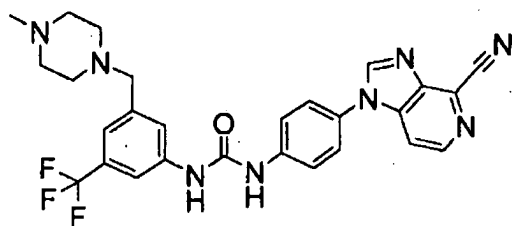
[0774] <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5. 57(2H, s), 6. 74(2H, d, J=8. 9Hz), 7. 31(2H, d, J=8. 9Hz), 7. 86(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 54(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 84(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 236(M+H)。

[0775] 工程B

1-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号31)の調製

[0776] [化211]



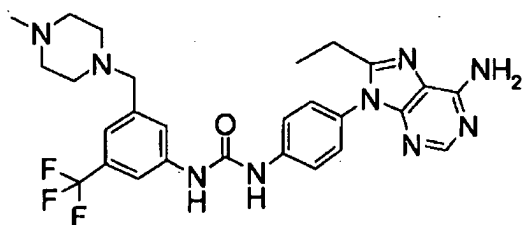
[0777] 表題化合物は実施例147工程Gの手法により、3-(メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび1-(4-アミノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボニトリルより調製することができる。

[0778]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 3.53 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, s), 9.19 (1H, s).  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  535 ( $M+H$ ).

[実施例154]

1-[4-(6-アミノ-8-エチルプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (表2化合物番号32)

[0779] [化212]



[0780] 1-[4-(6-アミノ-8-ビニルプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア 20mg (0.1mmol) をメタノール 3mL に溶解し、10%パラジウム炭素 10mg を加え、1時間水素雰囲気下還流撹拌した。パラジウム炭素をろ過で除去し、減圧下濃縮して得られた粗成生物をジ

エチルエーテルからトリチュレーションし、目的物18mg(90%)を淡黄色固体として得た。

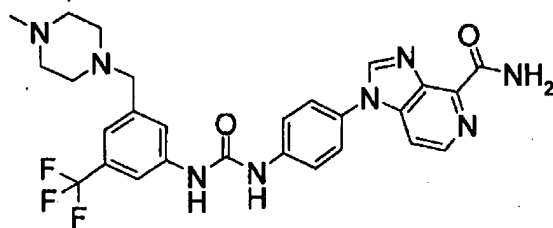
[0781]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 21(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2. 16(3H, s), 2. 30-2. 50(8H, m), 2. 73(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3. 53(2H, s), 7. 16(2H, s), 7. 23(1H, s), 7. 40(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 56(1H, s), 7. 68(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 93(1H, s), 8. 03(1H, s), 9. 07(1H, s), 9. 21(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  554( $M+H$ )。

[実施例155]

1-(4-{3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}-フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸 アミド(表2化合物番号33)

[0782] [化213]



[0783] 1-[4-(4-シアノイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア40mg(0. 07mmol)をジメチルスルホキシド1mLに溶解し、30%過酸化水素水40 $\mu$ L(0. 35mmol)および炭酸カリウム21mg(0. 15mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し減圧下濃縮した。粗成生物をアミノシリカゲルカラム(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、目的物19mg(45%)を白色固体として得た。

[0784]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 16(3H, s), 2. 30-2. 50(8H, m), 3. 53(2H, s), 7. 24(1H, s), 7. 56(1H, s), 7. 65(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 74(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 79(1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7. 86(1H, s), 7. 93(

1H, s), 8.50(1H, d, J=5.3Hz), 8.62(1H, s), 8.84(1H, s), 9.10(1H, s), 9.20(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 553(M+H)。

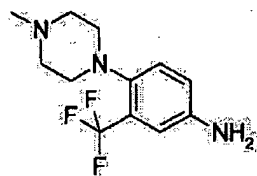
[実施例156]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号34)

工程A

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[0785] [化214]



[0786] 2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリド300mg(1.44mmol)をジメチルホルムアミド10mLに溶解し、4-メチルピペラジン287mg(2.88mmol)、炭酸カリウム792mg(5.76mmol)を加え、激しい攪拌下70℃で3時間加熱した。冷却後、反応液を飽和重曹水に空け酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層をそのまま次の接触還元の基質として用いた。10%パラジウム炭素10mgを加え、常圧水素下、室温で16時間攪拌した。触媒をろ過で除き得られたろ液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、350mg(94%)の目的物を茶褐色固体として得た。

[0787]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32(3H, s), 2.51(2H, br), 2.88(4H, t, J=4.6Hz), 3.71(2H, br), 6.80(1H, dd, J=8.5Hz, 3.0Hz), 6.91(1H, d, J=3.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz)

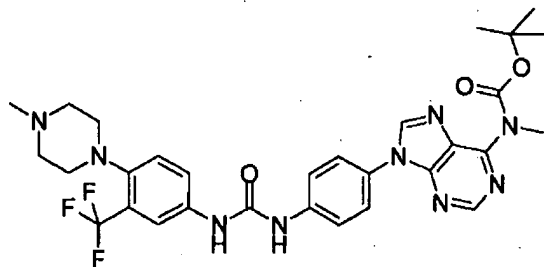
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 260(M+H)。

[0788] 工程B

メチルー[9-(4-{3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製



[0789] [化215]



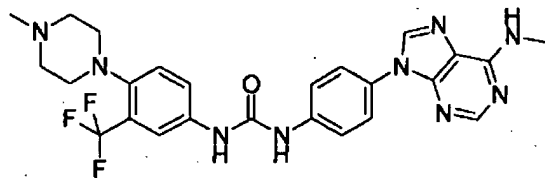
[0790] 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン100mg (0.39 mmol)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール69mg (4.25mmol)をジクロロメタン1mLに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液に実施例36で調製した[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル92mg (4.25mmol)をジクロロメタン2mLに溶かした溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮後残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的物78mgを(72%)白色固体で得た。

[0791] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  626(M+H)。

[0792] 工程C

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号34)の調製

[0793] [化216]



[0794] メチル-[9-(4-{3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-トリフルオロメチルフェニル]-ウレイド}フェニル)-9-プリン-6-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル、54mg (0.086mmol)をトリフルオロ酢酸1mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和重曹溶液で洗浄、ついで飽和食塩水で洗い、

無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、ヘキサンの混合溶媒で固形化させ、ヘキサンで洗浄し、目的物38mg(83%)を白色固体として得た。

[0795]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 20(3H, s), 2. 43(2H, br), 2. 80(4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2. 98(2H, br), 7. 50(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 57(1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 7. 66(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 76(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 93(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8. 27(1H, s), 8. 50(1H, s), 9. 02(1H, s), 9. 04(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  526(M+H)。

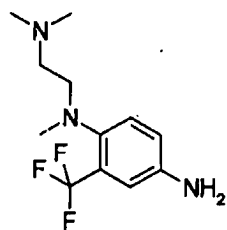
[実施例157]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-{4-[(2-ジメチルアミノエチル)-メチルアミノ]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表2化合物番号35)

#### 工程A

$\text{N}^1$ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- $\text{N}^1$ -メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンの調製

[0796] [化217]



[0797] 表題化合物は実施例156、工程Aと同じ手法により、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドおよびN, N,  $\text{N}'$ -トリメチルエチレンジアミンから中間体を得て引き続きニトロ基を還元することにより合成できる。

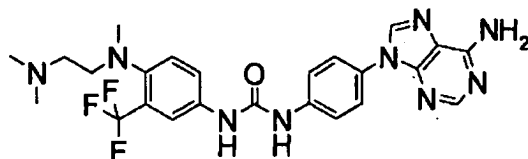
[0798]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 20(6H, s), 2. 26-2. 35(2H, m), 2. 59(3H, s), 2. 84-2. 98(2H, m), 6. 82(1H, dd,  $J=8.0, 2.8\text{Hz}$ ), 6. 91(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7. 25(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  262(M+H)。

[0799] 工程B

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-{4-[(2-ジメチルアミノエチル)-メチルアミノ]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表2化合物番号35)の調製

## [0800] [化218]



[0801] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCの手法により6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンおよびN<sup>1</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0802] <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2. 17(6H, s), 2. 34(2H, t, J=7. 8Hz), 2. 61(3H, s), 2. 97(2H, t, J=7. 8Hz), 7. 32-8. 20(7H, m), 8. 25(1H, s), 9. 00(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 514(M+H)。

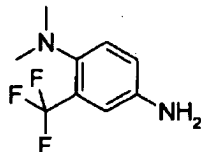
## [実施例158]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ジメチルアミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号36)

工程A

N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンの調製

## [0803] [化219]



[0804] 表題化合物は実施例156、工程Aと同じ手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドおよびジメチルアミンから中間体を得て引き続きニトロ基を還元することによ

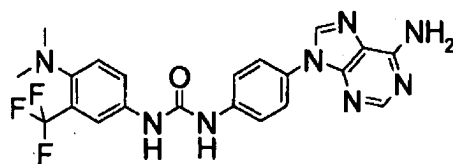
り合成できる。

[0805]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 62 (6H, s), 3. 70 (2H, br), 6. 80 (1H, dd,  $J=8. 6, 2. 8\text{Hz}$ ), 6. 90 (1H, d,  $J=2. 8\text{Hz}$ ), 7. 27 (1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ )。

[0806] 工程B

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ジメチルアミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号36)の調製

[0807] [化220]



[0808] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンおよび $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^1$ -ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

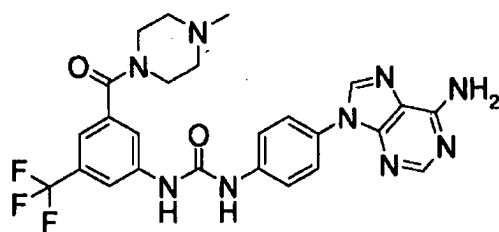
[0809]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 61 (6H, s), 7. 37 (2H, s), 7. 53 (1H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 60 (1H, d,  $J=2. 3\text{Hz}$ ), 7. 65 (2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 76 (2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 90 (1H, d,  $J=2. 3\text{Hz}$ ), 8. 20 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 8. 99 (2H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  457(M+H)。

[実施例159]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号37)

[0810] [化221]



[0811] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンおよび(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0812]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 21 (3H, s), 2. 31 (2H, br. s), 2. 37 (2H, br. s), 3. 22-3. 34 (2H, m), 3. 63 (2H, br. s), 7. 30 (1H, s), 7. 38 (2H, s), 7. 67 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 69 (1H, s), 7. 79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8. 02 (1H, s), 8. 20 (1H, s), 8. 53 (1H, s), 9. 24 (1H, s), 9. 35 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  540 (M+H)。

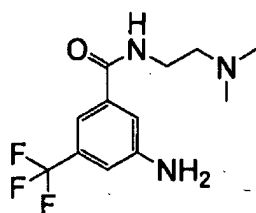
[実施例160]

3-{3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号38)

#### 工程A

3-アミノ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

[0813], [化222]



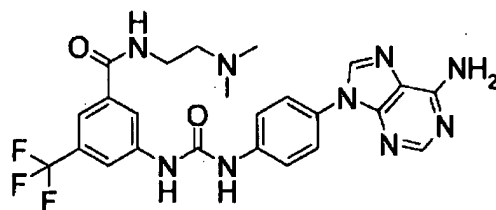
[0814] 表題化合物は実施例147、工程DおよびEと同じ手法により、3-トリフルオロメチル-5-ニトロ安息香酸をN, N-ジメチルエチレンジアミンでアミド化した後、接触還元することによって得ることができる。

[0815]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (6H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.31 (1H, s)  
ESI (LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  275 ( $M+H$ )。

[0816] 工程B

3-{3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号38)の調製

[0817] [化223]



[0818] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンおよび3-アミノ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

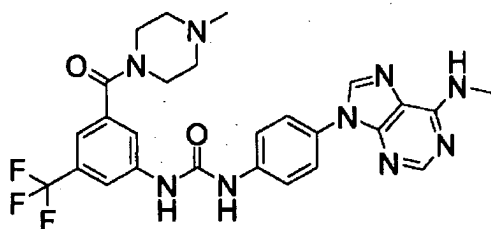
[0819]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19 (6H, s), 2.34-2.50 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, s), 7.68 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79

(1H, s), 7.80(2H, d, J=8.9Hz), 8.07(1H, s), 8.17(1H, s), 8.20(1H, s), 8.53(1H, s), 8.66(1H, t, J=5.8Hz), 9.20(1H, s), 9.41(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 524(M+H)。

[実施例161]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号39)

[0820] [化224]



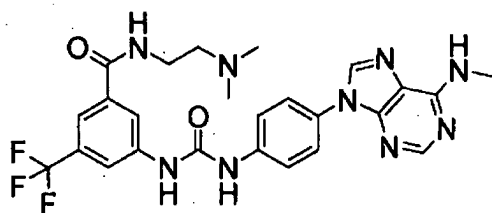
[0821] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルおよび(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0822]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.34(3H, s), 2.47(2H, br. s), 2.54(2H, br. s), 3.14(3H, br. s), 3.50(2H, s), 3.79(2H, br. s), 7.35(1H, s), 7.66(2H, d, J=9.2Hz), 7.71(2H, d, J=9.2Hz), 7.80(1H, s), 7.94(1H, s), 8.27(1H, s), 8.30(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 554(M+H)。

[実施例162]

N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号40)

[0823] [化225]



[0824] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルおよび3-アミノ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

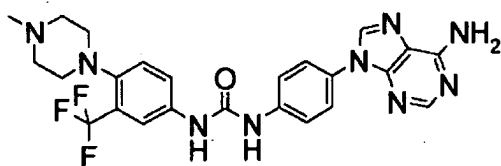
[0825]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (6H, s), 2.32-2.46 (2H, m), 2.99 (3H, br. s), 3.22-3.42 (2H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.74-7.89 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.09-8.20 (1H, m), 9.30 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  542 ( $M+H$ )。

[実施例163]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号41)

[0826] [化226]



[0827] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンおよび6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱



保護することによって得ることができる。

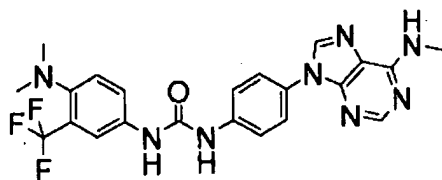
[0828]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23(3H, s), 2.83(4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 7.35–7.93(7H, m), 8.18(1H, s), 8.49(1H, s), 9.03(2H, br)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  512(M+H)。

[実施例164]

1-(4-ジメチルアミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号42)

[0829] [化227]



[0830] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、 $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^1$ -ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

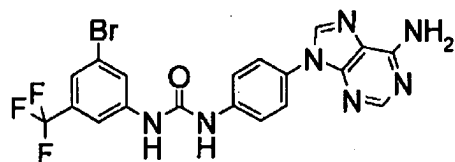
[0831]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.61(6H, s), 2.99(3H, br), 7.02(1H, br), 7.50–7.91(7H, m), 8.28(1H, br), 8.50(1H, s), 9.00(2H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  471(M+H)。

[実施例165]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号43)

[0832] [化228]



[0833] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0834]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.53 (1H, s), 7.70–7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.60 (1H, m), 9.82 (1H, s).

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  492 (M+H).

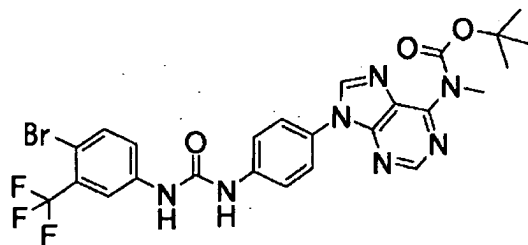
[実施例166]

1-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア (表2化合物番号44)

工程A

(9-{4-[3-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製

[0835] [化229]



[0836] 表題化合物は実施例156、工程Bの手法により、4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリンおよび6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-

プリンをウレア化することによって得ることができる。

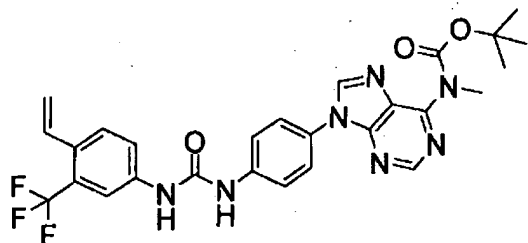
[0837]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (9H, s), 3.30 (3H, s), 7.65–7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.27 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  606, 608 ( $M+H$ )。

[0838] 工程B

メチル-(9-{4-[3-(3-トリフルオロメチル-4-ビニルフェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製

[0839] [化230]



[0840] (9-{4-[3-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステル 900mg (1.48mmol) を1-プロパノール 10mL, ジイソプロピルエチルアミン 680  $\mu\text{L}$  に溶解し、カリウム (トリフルオロ) ビニルボレート 330mg (2.46mmol), ジクロロビス (トリフェニル) ホスフィンパラジウム 70mg (0.09mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 80°C で 7 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製し、目的物 618 mg (75%) を白色結晶として得た。

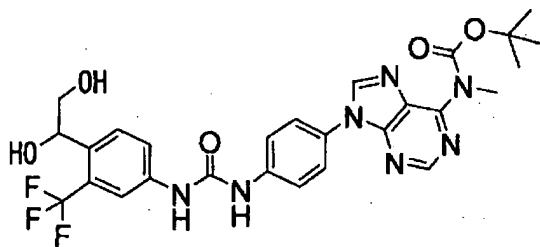
[0841]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 3.40 (3H, s), 5.40 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 5.86 (1H, d,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=11.9, 17.1\text{Hz}$ ), 7.60–7.80 (6H, m), 8.02 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.20 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 ( $M+H$ )。

[0842] 工程C

[9-(4-{3-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製

[0843] [化231]



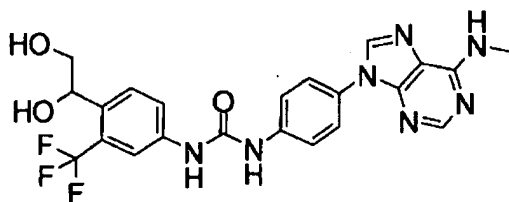
[0844] メチル-(9-{4-[3-(3-トリフルオロメチル-4-ビニルフェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル100mg(0.18mmol)をテトラヒドロフラン2mLに溶解し、0.1M四酸化オスミウム水溶液200 $\mu$ Lおよび30%過酸化水素水400 $\mu$ Lを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し、目的物39mg(36%)を白色結晶として得た。

[0845] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 588(M+H)。

[0846] 工程D

1-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号44)の調製

[0847] [化232]



[0848] 表題化合物は実施例156工程Cと同じ手法により、[9-(4-{3-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルをトリフルオロ酢酸で脱保護

することによって得ることができる。

[0849]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.99 (3H, s), 3.39 (2H, m), 4.84 (2H, m), 5.44 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.55–7.70 (4H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, br. s), 7.95 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.07 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  488 ( $M+H$ )。

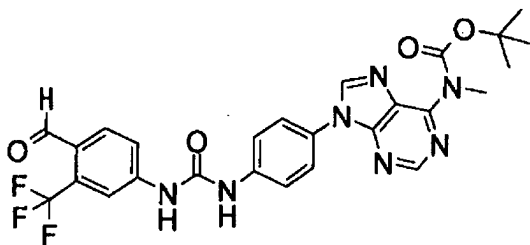
[実施例167]

1-(4-ヒドロキシメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号45)

#### 工程A

(9-{4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製

[0850] [化233]



[0851] メチル-(9-{4-[3-(3-トリフルオロメチル-4-ビニルフェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル324mg (0.59mmol) をテトラヒドロフラン10mL、水5mLの混液に溶解し、0.1M四酸化オスミウム水溶液200  $\mu\text{L}$  および過ヨウ素酸ナトリウム510mg (2.38mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し目的物243mg (75%) を白色結晶として得た。

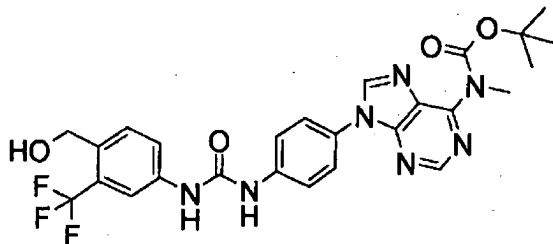
[0852]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (9H, s), 3.40 (3H, s), 7.70–7.82 (5H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.68 (1H, s), 10.14 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  556(M+H)。

[0853] 工程B

(9-{4-[3-(4-ヒドロキシメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製

[0854] [化234]



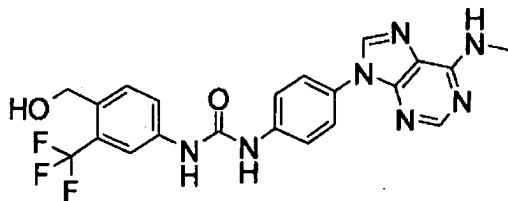
[0855] (9-{4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステル25mg (0.05mmol)をエタノール2mLに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム10mg (0.26mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮しシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し、目的物24mg (96%)を白色結晶として得た。

[0856] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  558(M+H)。

[0857] 工程C

1-(4-ヒドロキシメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号45)の調製

[0858] [化235]



[0859] 表題化合物は実施例156工程Cと同じ手法により(9-{4-[3-(4-ヒドロキシメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル

ーカルバミン酸 tert-ブチル エステルをトリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

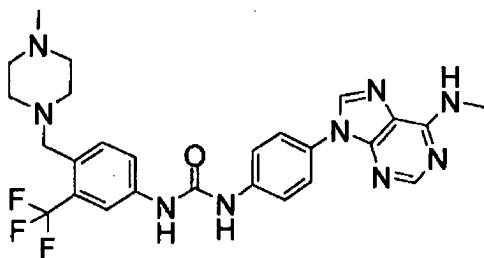
[0860]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.99 (3H, s), 4.49 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.60–7.70 (4H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, br. s), 7.95 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.07 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  458 ( $M+H$ ).

[実施例168]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号46)

[0861] [化236]



[0862] (9-{4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステル40mg (0.07mmol)をエタノール2mLに溶解し、酢酸15 $\mu$ Lおよび1-メチルピペラジン20mg (0.20mmol)を加え、室温で30分攪拌した。さらに水素化シアノホウ素ナトリウム10mg (0.26mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製した。得られた中間体をトリフルオロ酢酸1mLに溶解し、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮し、酢酸エチルでトリチュレーションすることで精製し、目的物27.4mg (70%)を白色固体として得た。

[0863]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.30–2.50 (8H

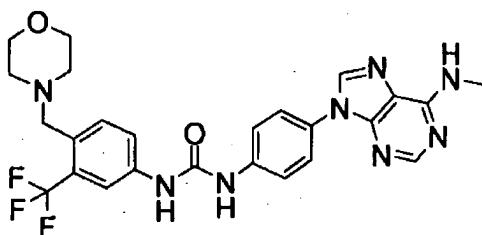
, m), 2.99(3H, s), 3.53(2H, s), 7.55–7.70(4H, m), 7.79(2H, d, J=8.9Hz), 7.81(1H, br. s), 7.95(1H, d, J=1.8Hz), 8.30(1H, s), 8.50(1H, s), 9.03(1H, s), 9.09(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  540(M+H)。

[実施例169]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表2化合物番号47)

[0864] [化237]



[0865] 表題化合物は実施例168の手法で、モルホリンおよび(9-{4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステルから調製することができる。

[0866]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40(4H, m), 2.99(3H, s), 3.53(2H, s), 3.61(4H, m), 7.55–7.70(4H, m), 7.79(2H, d, J=8.9Hz), 7.81(1H, br. s), 7.95(1H, d, J=1.8Hz), 8.30(1H, s), 8.50(1H, s), 9.03(1H, s), 9.09(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  527(M+H)。

[実施例170]

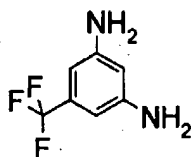
1-(3-ジメチルアミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号48)

工程A

5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 3-ジアミンの調製



[0867] [化238]



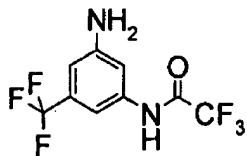
[0868] 3, 5-ジニトロベンゾトリフルオリド500mg (2. 12mmol)を酢酸エチル10mL、メタノール1mLの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素20mgを加え、常圧水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾燥させた。380mg (100%)茶褐色オイル状の目的物を得た。

[0869] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 177(M+H)。

[0870] 工程B

N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの調製

[0871] [化239]



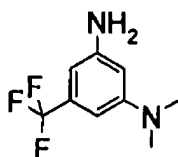
[0872] 5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 3-ジアミン370mg (2. 10mmol)、ピリジン0. 25mL (3. 15mmol)をジクロルメタンに溶かし氷浴で冷却する。トリフルオロ酢酸無水物0. 293mL (2. 10mmol)をゆっくり加えその温度で1時間攪拌した。水に空け酢酸エチルで抽出しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。138mg (25%)の淡黄色オイル状の目的物を得た。

[0873] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 273(M+H)。

[0874] 工程C

N, N-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,3-ジアミンの調製

[0875] [化240]



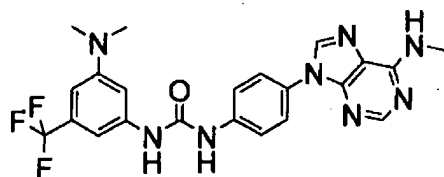
[0876] N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド 150mg (0. 55mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液0. 076mL (0. 9mmol)、酢酸0. 05mLをメタノール3mLに溶解し、ナトリウムシアノボロヒドリド47mg (0. 74mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン6mLに溶解した。この溶液に飽和重曹10mLを加え、50℃で20時間加熱した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。100mg (89%)の薄茶色オイル状の目的物を得た。

[0877] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 205 (M+H)。

[0878] 工程D

1-(3-ジメチルアミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号48)の調製

[0879] [化241]



[0880] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により[9-(4-アミノ-フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルおよびN, N-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 3-ジアミンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0881]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 96 (6H, s), 6. 58 (1H, s), 6. 97 (1H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 66 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 77 (2H, d, J=8. 8

Hz), 8.29(1H, br), 8.51(1H, s), 8.96(1H, s), 8.98(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  471(M+H)。

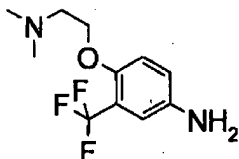
[実施例171]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号49)

工程A

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミンの調製

[0882] [化242]



[0883] 2-ジメチルアミノエタノール256mg(2.87mmol)をジメチルホルムアミド6mLに溶解し、水素化ナトリウム42mg(1.05mmol)を加え、室温で10分攪拌した後、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリド200mg(0.96mmol)を加え、50℃で2時間加熱した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層に10%パラジウム炭素20mg、メタノール2mLを加え、常圧水素下、室温で16時間攪拌した。ろ過の後、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、230mg(97%)黄色オイル状の目的物を得た。

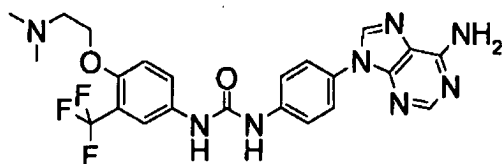
[0884]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34(6H, s), 2.74(2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.07(2H, t,  $J=6.0$ Hz), 6.70-6.90(3H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  249(M+H)。

[0885] 工程B

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号49)の調製

[0886] [化243]



[0887] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンおよび4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

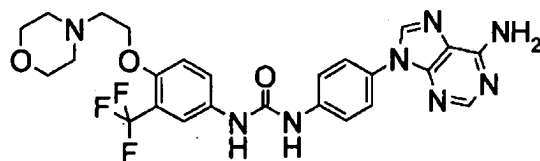
[0888]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (6H, s), 2.76 (2H, m), 4.18 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=9.6, 2.7\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  501 ( $M+H$ )。

[実施例172]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-トリフルオロメチル]フェニル]ウレア(表2化合物番号50)

[0889] [化244]



[0890] 表題化合物は実施例171と同じ手法により、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドおよび4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンより調製した4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンを6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンとウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護す

ることによって得ることができる。

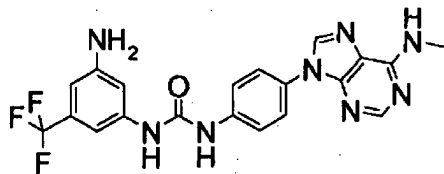
[0891]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.76 (2H, br), 3.58 (4H, br), 4.19 (2H, br), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, s), 7.56 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  543 ( $M+H$ )。

[実施例173]

1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号51)

[0892] [化245]



[0893] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,3-ジアミンを[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルとウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

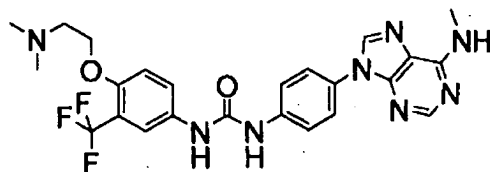
[0894]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.99 (3H, br), 5.59 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.65 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.88 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  443 ( $M+H$ )。

[実施例174]

1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号52)

[0895] [化246]



[0896] 表題化合物は実施例156、工程BおよびCと同じ手法により、[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルおよび4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミンをウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

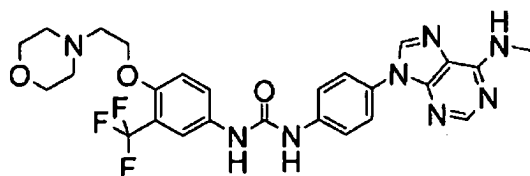
[0897]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (6H, s), 2.69 (2H, m), 2.99 (3H, br), 4.16 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=9.6, 2.7\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, br), 8.50 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  515 ( $M+H$ )。

[実施例175]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号53)

[0898] [化247]



[0899] 表題化合物は実施例171と同じ手法により、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドおよび4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンより調製した4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンを[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルとウレア化した後、トリフルオロ

酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0900]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.74 (2H, m), 2.99 (3H, br), 3.54 (4H, t,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  557 (M+H)。

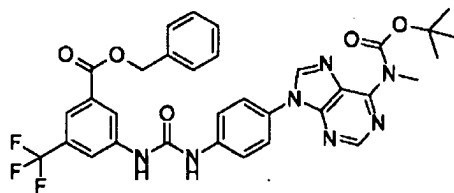
[実施例176]

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-3-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号54)

#### 工程A

3-(3-{4-[6-(tert-ブトキシカルボニル-メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸ベンジル エステルの調製

[0901] [化248]



[0902] [9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル201.7mg (0.59mmol) のジクロロメタン(1mL) / ピリジン 95.7  $\mu\text{L}$  (0.59mmol) 溶液に、クロロギ酸p-ニトロフェニル 143mg (0.71mmol) をゆっくり加え、氷冷下1時間半攪拌した。その反応溶液に、3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸ベンジルエステル192.5mg (0.65mmol) のN、N-ジメチルホルムアミド(1mL) 溶液を加え、還流下一昼夜攪拌した。反応溶液にジクロロメタン加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)で精製することにより、

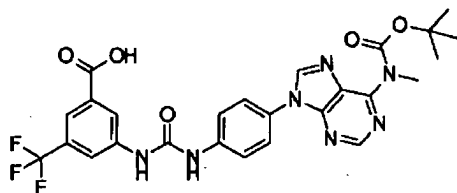
目的物229. 3mg(59%)を淡黄色アモルファスとして得た。

- [0903]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 54(9H, s), 3. 59(3H, s), 5. 35(2H, s), 7. 26–7. 51(9H, m), 7. 93(1H, s), 8. 05(1H, s), 8. 12(1H, s), 8. 16(1H, s), 8. 19(1H, s), 8. 35(1H, s), 8. 77(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  662(M+H)。

[0904] 工程B

3-(3-{4-[6-(tert-ブトキシカルボニル-メチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル}ウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

[0905] [化249]



- [0906] 3-(3-{4-[6-(tert-ブトキシカルボニル-メチルアミノ)プリン-9-イル]フェニル}ウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸ベンジル エステル229. 3mg(0. 349 mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%パラジウム炭素22mgを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。ろ過で触媒を除去し、減圧下溶媒留去することによって、目的物188. 6mg(95%)を白色固体として得た。

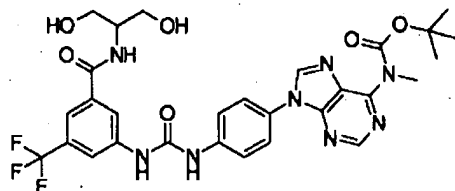
- [0907]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 43(9H, s), 3. 41(3H, s), 7. 73(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7. 79(1H, s), 7. 82(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8. 21(1H, s), 8. 28(1H, s), 8. 79(1H, s), 8. 92(1H, s), 9. 24(1H, s), 9. 46(1H, s), 13. 52(1H, br. s)  
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  572(M+H)。

[0908] 工程C

[9-(4-{3-[3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルカルバモイル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル エステルの調製



[0909] [化250]



[0910] 3-(3-{4-[6-(tert-ブトキシカルボニル-メチルアミノ)-プリン-9-イル]フェニル}ウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸60mg (0.105mmol)をジクロロメタン(3.5mL)に溶解し、オギザリクロリド54.9 $\mu$ L (0.63mmol)をゆっくり加え、還流下1時間半攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(0.75mL)に溶解した。2-アミノ-1,3-プロパンジオール28.7mg (0.315mmol)のメタノール(0.5mL)とテトラヒドロフラン(0.25mL)の溶液に、先ほど調製したテトラヒドロフラン溶液を滴下し、室温にて1時間半攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1-5:1)で精製することにより、目的物40.8mg (60%)を白色固体として得た。

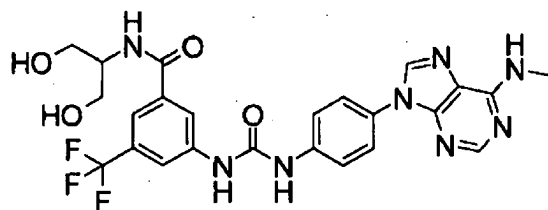
[0911]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (9H, s), 3.49 (3H, s), 3.66-3.85 (4H, m), 4.11-4.27 (1H, m), 7.71 (2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.08 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  645 ( $M+H$ )。

[0912] 工程D

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-3-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号54)の調製

[0913] [化251]



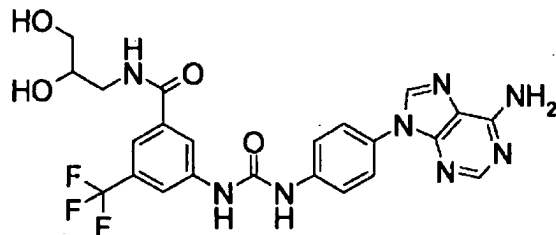
[0914] [9-(4-{3-[3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルカルバモイル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル 40.8mg (0.063mmol) にトリフルオロ酢酸 1mL を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をメタノール (1mL) と水 (60  $\mu$ L) に溶解し、炭酸カリウム 43.7mg (0.315mmol) を加え、室温にて1時間半攪拌した。反応溶液に水を加え、得られた固体を濾取し、減圧下乾燥させることにより、目的物 32mg (93%) を白色固体として得た。

[0915]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.14 (3H, br. s), 3.69–3.82 (4H, m), 4.13–4.29 (1H, m), 7.66 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.08 (2H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)  
ESI (LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  545 ( $M+H$ )。

[実施例177]

3-{3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (表2化合物番号55)

[0916] [化252]



[0917] 表題化合物は実施例176と同じ手法により3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸ベンジルエステルおよび6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェ

ニル)-9H-プリンをウレア化、接触還元による脱ベンジル化、1-アミノ-2, 3-プロパンジオールによるアミド化、最後にトリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

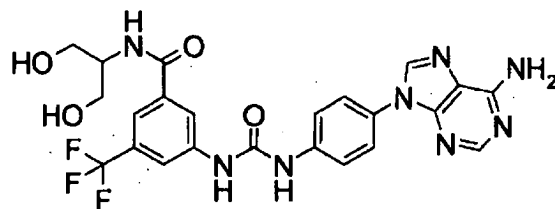
[0918]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.06-3.28 (2H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 4.60 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, s), 7.68 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.39 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  531 ( $M+H$ )。

[実施例178]

3-{3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号56)

[0919] [化253]



[0920] 表題化合物は実施例176と同じ手法により3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸ベンジルエステルおよび6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンをウレア化、接触還元による脱ベンジル化、2-アミノ-1, 3-プロパンジオールによるアミド化、最後にトリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

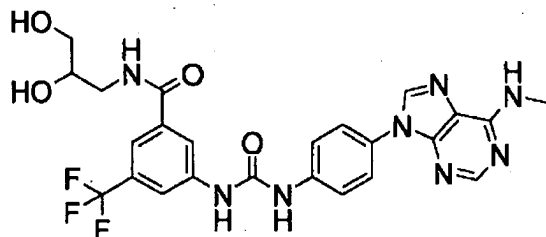
[0921]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.74 (4H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.08 (2H, s), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  531 ( $M+H$ )。

[実施例179]

N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号57)

[0922] [化254]



[0923] 表題化合物は実施例176と同じ手法により、3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸ベンジルエステルおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化、接触還元による脱ベンジル化、1-アミノ-2, 3-プロパンジオールによるアミド化、最後にトリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

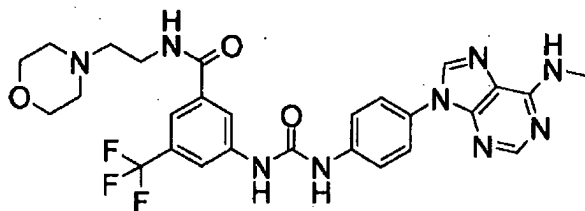
[0924]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 99 (3H, br. s), 3. 11-3. 56 (4H, m), 3. 60-3. 72 (1H, m), 7. 34 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 79 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 84 (1H, s), 7. 92 (1H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 17 (1H, s), 8. 30 (1H, s), 8. 53 (1H, s), 8. 68 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 9. 12 (1H, s), 9. 31 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  545 ( $M+H$ )。

[実施例180]

3-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表2化合物番号58)

[0925] [化255]



[0926] 表題化合物は実施例176と同じ手法により、3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸ベンジルエステルおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化、接触還元による脱ベンジル化、2-モルホリン-4-イル-エチルアミンによるアミド化、最後にトリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

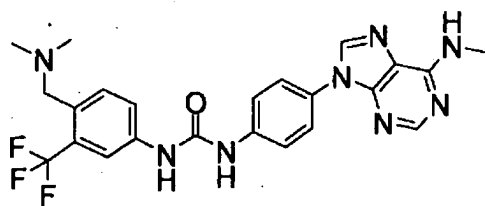
[0927]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.48-2.61 (4H, m), 2.63 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.14 (3H, br. s), 3.57 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.72 (4H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.09 (2H, s), 8.27 (1H, s), 8.31 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  584 ( $M+H$ )。

[実施例181]

1-(4-ジメチルアミノメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア (表2化合物番号59)

[0928] [化256]



[0929] 表題化合物は実施例168の手法で、ジメチルアミンおよび(9-{4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-イル)-メチ

ルーカルバミン酸 tert-ブチルエステルから調製することができる。

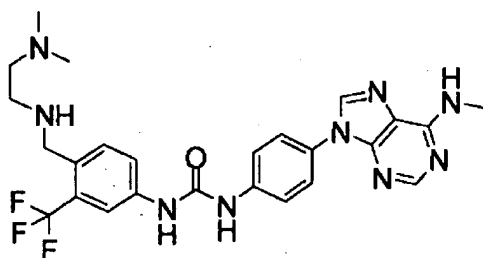
[0930]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23 (6H, s), 2.99 (3H, s), 3.48 (2H, s), 7.60–7.70 (4H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, br. s), 7.95 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.09 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  485 (M+H)。

[実施例182]

1-[4-[(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号60)

[0931] [化257]



[0932] 表題化合物は実施例168の手法で、N, N-ジメチルエチレンジアミンおよび(9-[4-[3-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド]フェニル]-9H-プリン-6-イル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルから調製することができる。

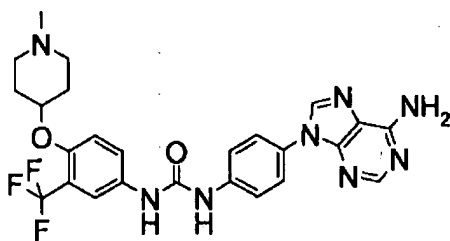
[0933]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (6H, s), 2.31 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.55–7.70 (4H, m), 7.79 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, br. s), 7.95 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.15 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  528 (M+H)。

[実施例183]

1-[4-(6-アミノプリン-9-イル)-フェニル]-3-[4-(1-メチルピペリジン-4-イロキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号61)

[0934] [化258]



[0935] 表題化合物は実施例171と同じ手法により、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドおよび4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジンより調製した4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンを6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-アミノフェニル)-9H-プリンとウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

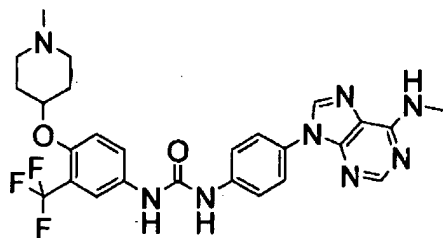
[0936]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 68 (2H, br), 1. 88 (2H, br), 2. 20 (3H, br), 4. 52 (1H, br), 7. 26 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 37 (2H, s), 7. 56 (1H, dd,  $J=2.5, 9.0\text{Hz}$ ), 7. 65 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 77 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 85 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8. 20 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 8. 84 (1H, s), 8. 96 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  527 ( $M+H$ )。

[実施例184]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)-フェニル]-3-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (表2化合物番号62)

[0937] [化259]



[0938] 表題化合物は実施例171と同じ手法により、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオ

リドおよび4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジンより調製した4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンを[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルとウレア化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することによって得ることができる。

[0939]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70 (2H, br), 1.89 (2H, br), 2.25 (3H, br), 2.63 (4H, br), 2.99 (3H, br), 4.53 (1H, br), 7.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  541 (M+H)。

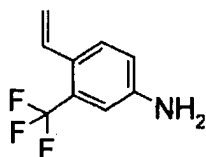
[実施例185]

1-[4-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号68)

#### 工程A

3-トリフルオロメチル-4-ビニルアニリンの調製

[0940] [化260]



[0941] 4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリン4.0g(16.7mmol)をイソプロパノール20ml、水10mlおよびt-ブチルアミン5mlに溶解しカリウム(トリフルオロ)ビニルボレート4.0g(29.9mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot 2$ ジクロロメタン錯体300mg(0.37mmol)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で20時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、目的物2.475g(79%)を淡黄色オイルとして得た。

[0942]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.84 (2H, s), 5.20 (1H, dd,  $J=1.$



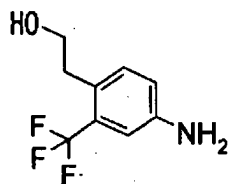
8, 10. 9Hz), 5. 56(1H, d, J=17. 1Hz), 6. 78(1H, dd, J=10. 9, 17. 1Hz), 6. 88-7. 04(2H, m), 7. 48(1H, d, J=8. 4Hz)。

[0943] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 188(M+H)。

[0944] 工程B

4-(2-ヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[0945] [化261]



[0946] 3-トリフルオロメチル-4-ビニルアニリン2. 47g(13. 2mmol)を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、アルゴン雰囲気下ボラン・ジメチルスルフィド錯体2. 75ml(30. 0mmol)を滴下し、室温で4時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液5mlおよび30%過酸化水素水溶液3mlを加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し目的物1. 3g(48%)を淡黄色オイルとして得た。

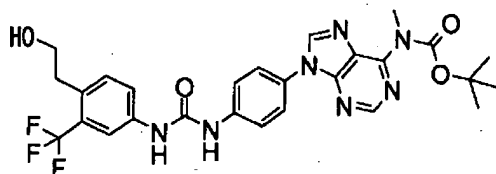
[0947]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 90(2H, t, J=5. 7Hz), 3. 70-3. 80(4H, m), 6. 86(1H, dd, J=2. 6, 8. 2Hz), 6. 91(1H, m), 7. 15(1H, d, J=8. 2Hz)。

[0948] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 206(M+H)。

[0949] 工程C

[9-(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0950] [化262]



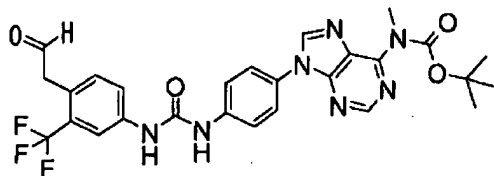
[0951] 表題化合物は実施例176工程Aと同様の手法により4-(2-ヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより合成することができる。

[0952] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  572(M+H)。

[0953] 工程D

メチル-[9-(4-{3-[4-(2-オキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

[0954] [化263]



[0955] [9-(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル300 mg(0. 52mmol)をジクロロメタン50mlに溶解し氷冷下、Dess-Martin ペルヨージナン(periodinane)270mg(0. 64mmol)を加え0℃で1時間、さらに室温で3時間半攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し目的物140mg(47%)を無色アモルファスとして得た。

[0956]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 57(9H, s), 3. 60(3H, s), 3. 82(2H, s), 7. 18(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 34-7. 52(4H, m), 7. 62(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 71(1H, s), 8. 06(1H, s), 8. 10(1H, s), 8. 15(1H, s), 8. 77(

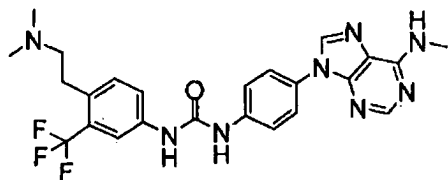
1H, s), 9.69(1H, s)。

[0957] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 570(M+H)。

[0958] 工程E

1-[4-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号68)の調製

[0959] [化264]



[0960] メチル-[9-(4-{3-[4-(2-オキシエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}フェニル)-9H-プリン-6-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル25mg(0.04mmol)をエタノール1mlに溶解し、酢酸10 $\mu$ lおよび2Nジメチルアミン0.1ml(0.20mmol)を加え室温で30分攪拌した。さらに水素化シアノホウ素ナトリウム7mg(0.11mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮した残渣にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、逆層HPLC(和光純薬社製 CombiODS 28mmX50mm, 0.05%アセトニトリル-水, 30ml/min)で目的物を生成した。目的物を含むフラクションを濃縮した後、メタノールに溶解しアミノシリカゲルR66030B(Silicycle社製)を加え中和した後、固体をろ過によって除き濃縮し表題化合物15mg(52%)を得た。

[0961]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.36(6H, m), 2.54-2.66(2H, m), 2.88-3.00(2H, m), 3.14(3H, br. s), 7.38(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56-7.73(5H, m), 7.87(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.27(1H, s), 8.29(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 499(M+H)。

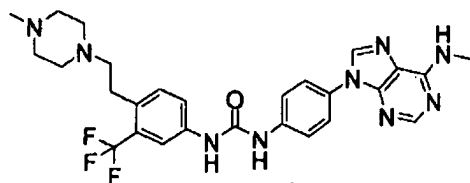
[0962] 実施例185と同様の手法により以下に示す実施例186、187、230-237の化合物は調製することができる。

[実施例186]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-[2-(4-メチルピペラ

ジーン-1-イル)-エチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表2化合物番号69)

[0963] [化265]



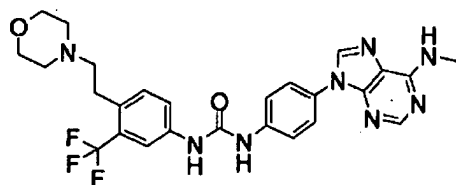
[0964]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.55(3H, s), 2.60-3.00(12H, m), 3.15(3H, br. s), 7.39(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58-7.72(5H, m), 7.86(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.27(1H, s), 8.30(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  554(M+H)。

[実施例187]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル)-エチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号70)

[0965] [化266]



[0966]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.33-2.59(6H, m), 2.76-2.89(2H, m), 3.16(3H, br. s), 3.49(4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.83(1H, br. s), 7.96(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.50(1H, s), 9.30(1H, s), 9.32(1H, s)

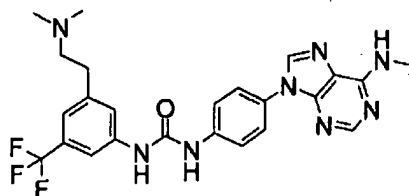
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  541(M+H)。

[0967] 実施例185と同様の手法により以下に示す実施例188-190, 227, 228の化合物は5-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリンより調製することができる。

## [実施例188]

1-[3-(2-ジメチルアミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号71)

[0968] [化267]



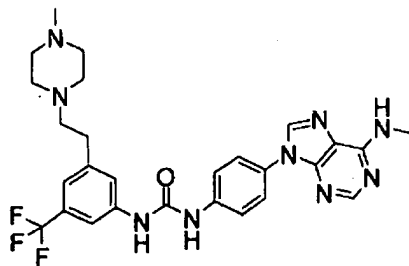
[0969]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19(6H, s), 2.50(2H, m), 2.78(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.99(3H, s), 7.20(1H, s), 7.46(1H, s), 7.65-7.83(6H, m), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.03(1H, s), 9.06(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  499(M+H)。

## [実施例189]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-{3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表2化合物番号72)

[0970] [化268]



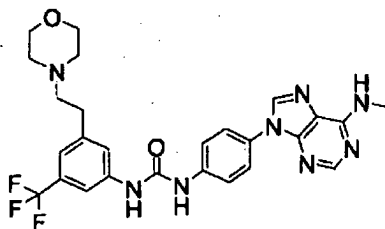
[0971]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23(3H, s), 2.30-2.50(8H, m), 2.55(2H, m), 2.80(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.99(3H, s), 7.20(1H, s), 7.46(1H, s), 7.65-7.83(6H, m), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.03(1H, s), 9.06(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  554(M+H)。

[実施例190]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号73)

[0972] [化269]



[0973]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.32(4H, s), 2.54(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.81(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.99(3H, s), 3.57-3.59(4H, m), 7.22(1H, s), 7.49(1H, s), 7.65-7.83(6H, m), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.07(1H, s), 9.08(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  541(M+H)。

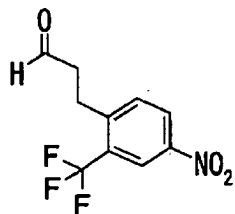
[実施例191]

1-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号74)

#### 工程A

3-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアルデヒドの調製

[0974] [化270]



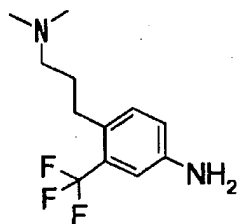
[0975] 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン50mg(0.19mmol)をジメチル

ホルムアミド3mlに溶解しアリルアルコール33mg (0.56mmol), テトラブチルアンモニウムブロミド43mg (0.19mmol), 酢酸パラジウム2.1mg (5mol%) およびトリエチルアミン52  $\mu$ L (0.37mmol)を加えアルゴン雰囲気下90°Cで2時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し目的物78mg (79%)を淡黄色オイルとして得た。

[0976] 工程B

4-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[0977] [化271]



[0978] 3-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアルデヒド100mg (0.41mmol)をテトラヒドロフラン6mlに溶解し2Nジメチルアミンメタノール溶液405  $\mu$ L (0.81mmol), トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム171mg (0.81mmol)および酢酸100  $\mu$ Lを加え室温で終夜攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮し得られた中間体をエタノール10mlに溶解し水素雰囲気下, 10mgのPd/C (10%)上20時間攪拌した。触媒をろ過によって除き濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し目的物109mg (定量的)を淡黄色オイルとして得た。

[0979] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 247 (M+H)。

[0980] 工程C

1-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号74)の調製



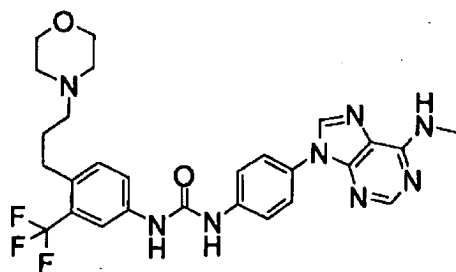


1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.66–7.84(5H, m),  
7.95(1H, m), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.07(1H, s), 9.08(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 568(M+H)。

[実施例193]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イ  
ループロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号76)

[0987] [化274]

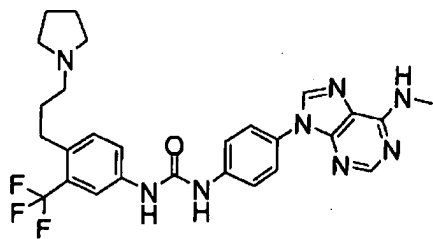


[0988]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.90(2H, m), 2.32(4H, s),  
2.41(2H, m), 2.67(2H, m), 2.99(3H, s), 3.57–3.59(4H, m), 7.41(  
1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.66–7.84(5H, m),  
7.95(1H, m), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.11(1H, s), 9.12(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 555(M+H)。

[実施例194]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(3-ピロリジン-1-イ  
ループロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号77)

[0989] [化275]



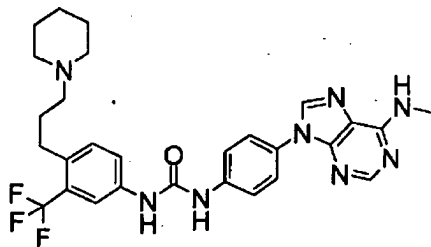
[0990]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.76 (6H, m), 2.40–2.60 (8H, m), 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.66–7.84 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.09 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  539 (M+H).

[実施例195]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (表2化合物番号78)

[0991] [化276]



[0992]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.80 (8H, m), 2.40–2.60 (8H, m), 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.66–7.84 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.09 (1H, s)

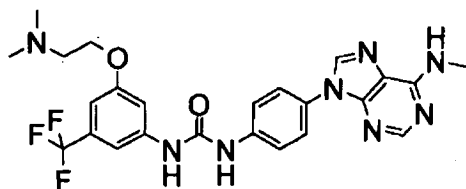
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  553 (M+H).

[実施例196]

1-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6

-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表2化合物番号86)

[0993] [化277]



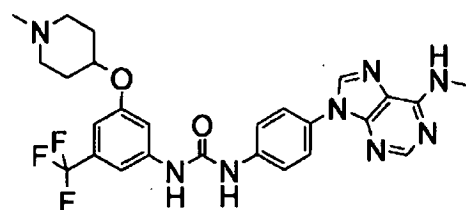
[0994] 表題化合物は実施例171と同様の手法により3-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

[0995]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 24(6H, s), 2. 66(2H, m), 2. 99(3H, s), 4. 13(2H, m), 6. 88(1H, s), 7. 30(1H, s), 7. 49(1H, s), 7. 65(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7. 79(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7. 85(1H, m), 8. 30(1H, s), 8. 53(1H, s), 9. 08(1H, s), 9. 11(1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  515(M+H)。

[実施例197]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表2化合物番号91)

[0996] [化278]



[0997] 表題化合物は実施例171と同様の手法により3-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

[0998]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 70(2H, m), 2. 00-2. 10(5H, m), 2. 36(4H, m), 2. 99(3H, s), 4. 53(1H, m), 6. 86(1H, s), 7. 30(

1H, s), 7.49(1H, s), 7.68–7.85(5H, m), 8.29(1H, s), 8.51(1H, s),  
9.08(1H, s), 9.10(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  541 (M+H)。

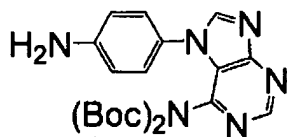
[実施例198]

1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表3化合物番号1)

工程A

7-(4-アミノフェニル)-6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7H-プリンの調製

[0999] [化279]



[1000] 表題化合物は実施例29工程Aの6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-9-(4-ニトロフェニル)-9H-プリンの調製の際の副生産物として得られる6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7-(4-ニトロフェニル)-7H-プリンを実施例29工程Bと同様の手順で還元することにより調製することができる。

[1001]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.29(18H, s), 5.59(2H, s), 6.66(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.12(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.84(1H, s), 8.98(1H, s)

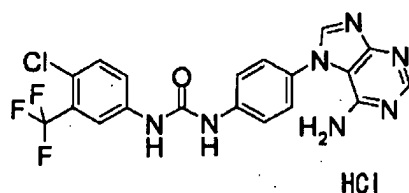
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  427 (M+H)。

[1002] 工程B

1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩(表3化合物番号1)の調製

表題化合物は実施例29工程Cと同様の手順で調製した中間体を4N塩化水素酢酸エチル溶液で脱保護することにより調製することができる。

[1003] [化280]



[1004]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.54 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.80 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  448 ( $M+H$ ).

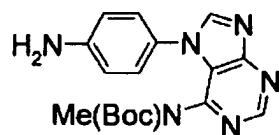
[実施例199]

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-7-イル)フェニル]ウレア塩酸塩(表3化合物番号2)

#### 工程A

[7-(4-アミノフェニル)-7H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル調製の調製

[1005] [化281]



[1006] 表題化合物は実施例36で調製した[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製の際の副生産物として得られる[7-(4-ニトロフェニル)-7H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを実施例29工程Bと同様の手順で還元することにより調製することができる。

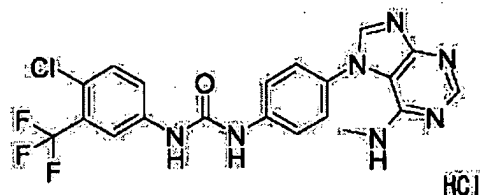
[1007]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (18H, s), 3.26 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.88 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  341 (M+H)。

[1008] 工程B

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-7-イル)フェニル]ウレア塩酸塩(表3化合物番号2)の調製

[1009] [化282]



[1010] 表題化合物は実施例29工程Cと同様の手順で調製した中間体を4N塩化水素酢酸エチル溶液で脱保護することにより調製する事ができる。

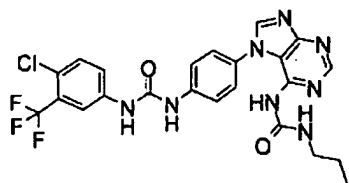
[1011]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.08 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  462 (M+H)。

[実施例200]

1-(7-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-7H-プリン-6-イル)-3-プロピルウレア(表3化合物番号3)

[1012] [化283]



[1013] 表題化合物は実施例119と同様の手順で1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア 塩酸塩より調製する事ができる。

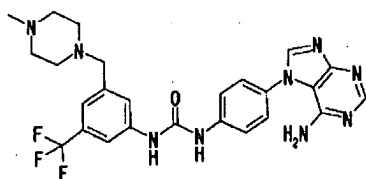
[1014]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 1.40 (2H, m), 2.02 (2H, m), 7.55–7.78 (6H, m), 8.20 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.40 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  533 (M+H)。

[実施例201]

1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号4)

[1015] [化284]



[1016] 表題化合物は実施例147工程Gの手法により3-(メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび7-(4-アミノフェニル)-6-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7H-プリンをウレア化し、次いで酸で脱保護後、中和することにより調製することができる。

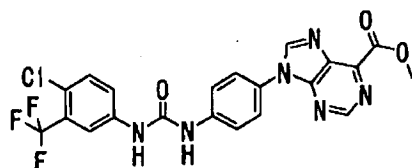
[1017]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.38 (8H, m), 3.52 (2H, s), 6.12 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.19 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  526 (M+H)。

[実施例202]

9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-カルボン酸 メチル エステル(表3化合物番号5)

[1018] [化285]



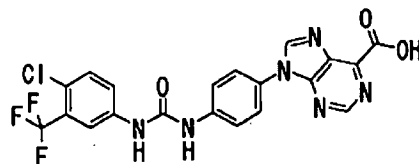
[1019] 表題化合物は実施例92と類似の手法により6-シアノプリンより調製することができる。

[1020] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  492(M+H)。

[実施例203]

9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-カルボン酸(表3化合物番号6)

[1021] [化286]



[1022] 9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-カルボン酸メチルエステル45mg(0.092mmol)をメタノール3mLに溶解し、0.1N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え終夜室温で攪拌した。0.1N塩酸で反応液を中和後、析出した成生物を水洗し目的物30mg(69%)を淡黄色固体として得た。

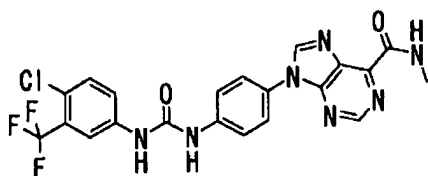
[1023] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  477(M+H)。

[実施例204]

9-{4-[3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド]フェニル}-9H-プリン-6-カルボン酸 メチルアミド(表3化合物番号7)



[1024] [化287]



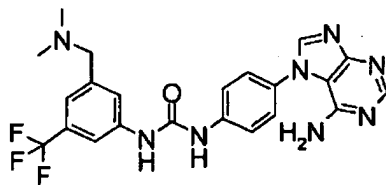
[1025] 9-[4-{3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-ureido}phenyl]-9H-purin-6-carboxamide 30mg (0.063mmol) をジメチルホルムアミド 3mL に溶解し、40%メチルアミン 10  $\mu$ L, HATU 17mg (0.13mmol), HOAt (0.13mmol), を加え終夜室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で分配し有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し減圧下濃縮した。粗成生物を酢酸エチルから再結晶し目的物 16mg (52%) を白色固体として得た。

[1026] ESI(LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  490 (M+H)。

[実施例205]

1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-(3-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)ウレア (表3化合物番号8)

[1027] [化288]



[1028] 表題化合物は実施例151にて調製した3-(ジメチルアミノ)メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンより実施例201と同様にして調製できる。

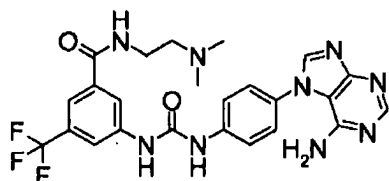
[1029]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.12 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.18 (1H, s)

ESI(LC-MS ポジティブモード)  $m/z$  471 (M+H)

## [実施例206]

3-[3-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]ウレイド]-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表3化合物番号9)

[1030] [化289]



[1031] 表題化合物は実施例162にて調製した3-アミノ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドより実施例201と同様にして調製できる。

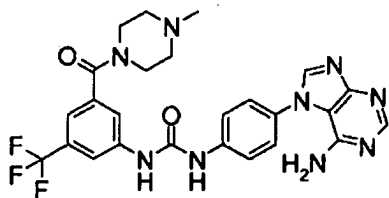
[1032]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22(6H, s), 2.39-2.57(2H, m), 3.15-3.47(2H, m), 6.12(2H, bs), 7.52(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.73(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s), 8.08(1H, s), 8.17(1H, s), 8.38(1H, s), 8.46(1H, s), 8.68(1H, s), 9.35(1H, s), 9.50(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  528(M+H)。

## [実施例207]

1-[4-(6-アミノプリン-7-イル)フェニル]-3-[3-(4-メチルピペラジニン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号10)

[1033] [化290]



[1034] 表題化合物は実施例161にて調製した(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-(4-メチルピペラジニン-1-イル)メタンより実施例201と同様にして調製できる。

[1035]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.34(3H, s), 2.47(2H, bs), 2.54(2H, bs), 3.49(2H, bs), 3.80(2H, bs), 7.37(1H, s), 7.55(2H, d,  $J$

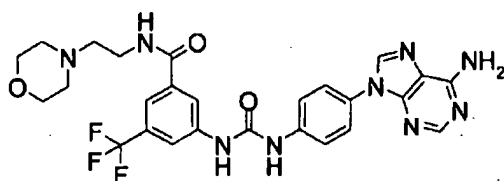
=8.9Hz), 7.76(2H, d, J=8.9Hz), 7.81(1H, s), 7.95(1H, s), 8.33(1H, s), 8.38(1H, s), 8.39(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 540(M+H)。

[実施例208]

3-{3-[4-(6-アミノプリン-9-イル)フェニル]ウレイド}-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(表3化合物番号11)

[1036] [化291]



[1037]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.39-2.50(6H, m), 3.35(2H, m), 3.58(4H, m), 7.38(2H, s), 7.68(2H, d, J=9.1Hz), 7.78(1H, s), 7.80(2H, d, J=9.2Hz), 8.07(1H, s), 8.16(1H, s), 8.20(1H, s), 8.53(1H, s), 8.68(1H, m), 9.19(1H, s), 9.39(1H, s)

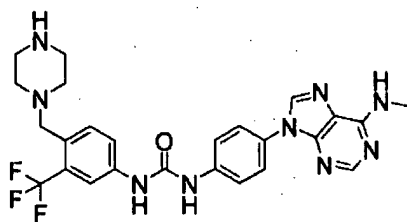
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 570(M+H)。

[1038] 以下に示す実施例209-214, 216-226, 243, 246, 247, 248に示す化合物は実施例168と同様の方法により対応するアミンあるいはそのt-ブトキシカルボニル保護体より合成することができる。

[実施例209]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニルウレア(表3化合物番号12)

[1039] [化292]



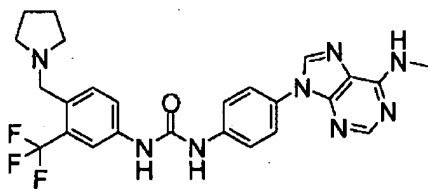
[1040]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.42–2.56 (4H, m), 2.85–2.95 (4H, m), 3.15 (3H, br. s), 3.62 (2H, s), 7.60–7.74 (6H, m), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  526 (M+H).

[実施例210]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表3化合物番号13)

[1041] [化293]



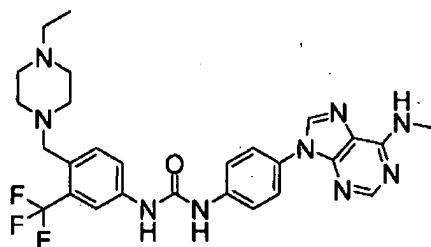
[1042]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (4H, s), 3.41 (4H, s), 3.94 (3H, br. s), 4.60 (2H, s), 8.36–8.57 (6H, m), 8.69 (1H, s), 9.07 (2H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  511 (M+H).

[実施例211]

1-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号14)

[1043] [化294]



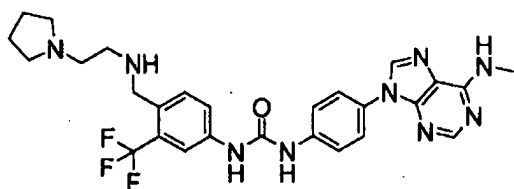
[1044]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.25–2.36 (10H, br.), 2.29 (3H, br. s), 3.62 (2H, s), 7.60–7.71 (4H, m), 7.71–7.90 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 ( $M+H$ ).

[実施例212]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-{4-[(2-ピロリジン-1-イル)エチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表3化合物番号15)

[1045] [化295]



[1046]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, br. s), 2.59 (4H, br. s), 2.61–2.81 (4H, m), 3.14 (3H, br. s), 3.90 (2H, s), 7.50–7.75 (6H, m), 7.91 (1H, s), 8.20–8.32 (2H, m)

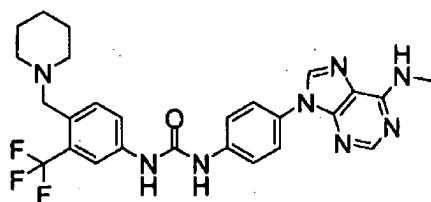
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 ( $M+H$ ).

[実施例213]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ピペリジン-1-イルメ

チル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表3化合物番号16)

[1047] [化296]



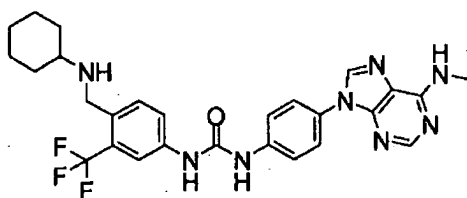
[1048]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.58 (2H, s), 1.58–1.70 (4H, m), 2.50 (4H, br. s), 3.14 (3H, br. s), 3.64 (2H, s), 7.56–7.63 (6H, m), 7.89 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  525 ( $M+H$ )。

[実施例214]

1-(4-(シクロヘキシルアミノ)メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号17)

[1049] [化297]



[1050]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.33 (6H, m), 1.54–1.65 (1H, m), 1.75 (2H, br. s), 2.02 (2H, br. s), 3.00 (3H, br. s), 4.11 (2H, br. s), 7.60–7.89 (8H, m), 8.06 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.43 (1H, s)

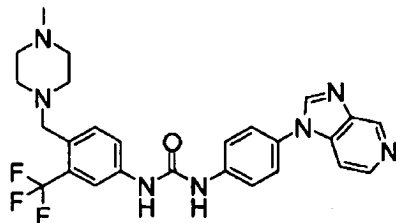
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  539 ( $M+H$ )。

[実施例215]

1-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル)-3-[4-(4-メチル-ピペラジ

ン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号18)

[1051] [化298]



[1052] 表題化合物は実施例1にて調製した4-(イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)アニリンより実施例147工程Gと同様の手法を用いて合成することができる。

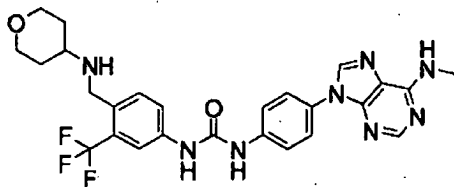
[1053]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (3H, s), 2.25-2.45 (8H, m), 2.95-3.05 (3H, br. s), 3.53 (2H, s), 7.60-7.75 (7H, m), 7.99 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.15 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  510 (M+H)。

[実施例216]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-{4-[(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表3化合物番号19)

[1054] [化299]



[1055]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.27-1.49 (2H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 3.00 (3H, br. s), 3.05 (1H, br. s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.96 (2H, br. s), 7.60-7.90 (8H, m), 8.01 (1H, s)

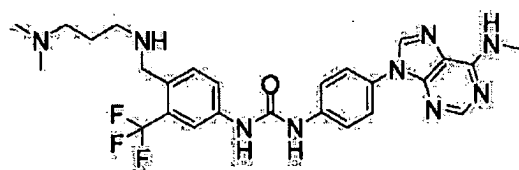
, 8. 29(1H, s), 8. 51(1H, s), 9. 19(1H, s), 9. 27(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  541(M+H)。

[実施例217]

1-{4-[(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号20)

[1056] [化300]



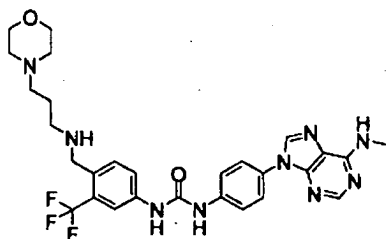
[1057]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 80-1. 93(2H, m), 2. 61(6H, s), 2. 83-2. 96(4H, m), 3. 15(3H, br. s), 3. 99(2H, s), 7. 53-7. 78(6H, m), 7. 94(1H, s), 8. 28(1H, s), 8. 30(1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  542(M+H)。

[実施例218]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-{4-[(3-モルホリン-4-イル)プロピルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ウレア(表3化合物番号21)

[1058] [化301]



[1059]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 84-1. 98(2H, m), 2. 52(4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2. 59(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3. 15(3H, br. s), 3. 17-3. 26(2



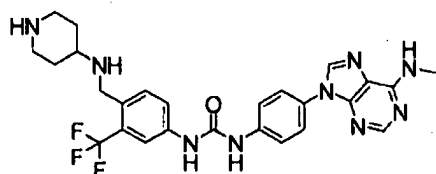
H, m), 3. 63(4H, t, J=4. 7Hz), 4. 30(2H, s), 7. 60-7. 75(5H, m), 7. 86(1H, d, J=8. 6Hz), 8. 06(1H, s), 8. 28(1H, s), 8. 30(1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 584(M+H)。

[実施例219]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(ピペリジン-4-イルアミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号22)

[1060] [化302]



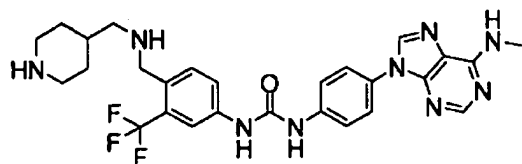
[1061]  $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 57-1. 70(2H, m), 2. 07-2. 10(2H, m), 2. 85-3. 07(1H, m), 3. 15(3H, br. s), 3. 36-3. 47(2H, m), 3. 94(2H, s), 7. 60-7. 75(6H, m), 7. 90(1H, s), 8. 27(1H, s), 8. 29(1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 540(M+H)。

[実施例220]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-[[ (ピペリジン-4-イルメチル) アミノ]メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表3化合物番号23)

[1062] [化303]



[1063]  $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 22-1. 41(2H, m), 1. 75-1. 85(1H, m), 2. 00(2H, d, J=12. 8Hz), 2. 54(2H, d, J=6. 9Hz), 2. 94(2H

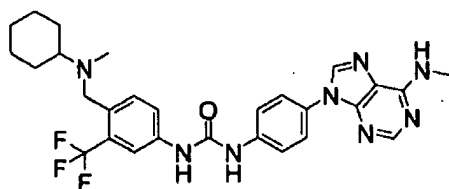
, dt,  $J=3.2, 12.8\text{ Hz}$ ), 3.10–3.19 (3H, m), 3.31–3.34 (2H, m), 7.57–7.73 (6H, m), 7.88 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 (M+H)。

[実施例221]

1-{4-[(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号24)

[1064] [化304]



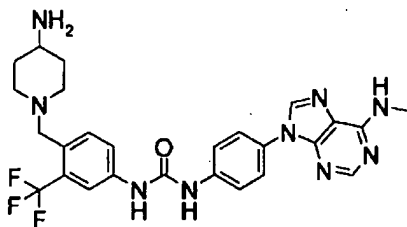
[1065]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11–2.06 (11H, m), 2.42 (3H, br. s), 3.14 (3H, br. s), 4.00 (2H, s), 7.61–7.77 (6H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  553 (M+H)。

[実施例222]

1-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号25)

[1066] [化305]

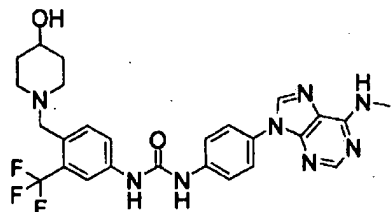


[1067] ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  540 (M+H)。

[実施例223]

1-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号26)

[1068] [化306]



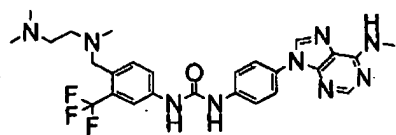
[1069]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.31-1.50 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.00 (2H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 2.60-2.72 (2H, m), 2.99 (3H, br. s), 3.41-3.56 (1H, br. s), 3.51 (2H, s), 4.56 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.55-7.91 (7H, m), 7.98 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.17 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  541 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[実施例224]

1-(4-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)-メチルアミノ]-メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号27)

[1070] [化307]



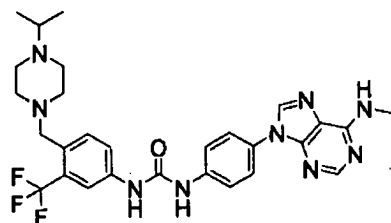
[1071]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s), 2.47 (6H, s), 2.63 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.15 (3H, br. s), 3.67 (2H, s), 7.61-7.78 (6H, m), 7.87 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  542(M+H)。

[実施例225]

1-[4-(4-イソプロピルーピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号28)

[1072] [化308]



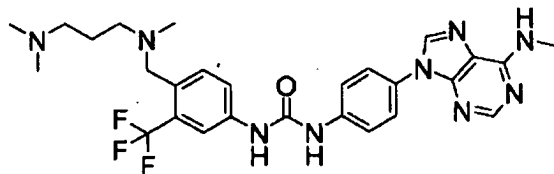
[1073]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 21 (3H, s), 1. 24 (3H, s), 1. 23-1. 37 (1H, m), 2. 65 (4H, br. s), 2. 94 (4H, br. s), 3. 15 (3H, br. s), 3. 67 (2H, s), 7. 60-7. 75 (6H, m), 7. 88 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, s), 8. 30 (1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  568(M+H)。

[実施例226]

1-(4-{[(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-メチルアミノ]メチル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号29)

[1074] [化309]



[1075]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 80-1. 95 (2H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 54 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2. 77 (6H, s), 2. 99-3. 08 (2H, m), 3. 15 (3

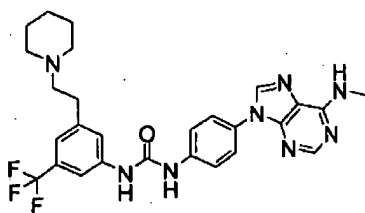
H, br. s), 3. 65(2H, s), 7. 61-7. 76(6H, m), 7. 87(1H, d, J=2. 2Hz), 8. 27(1H, s), 8. 30(1H, m)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 556(M+H)。

[実施例227]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号30)

[1076] [化310]



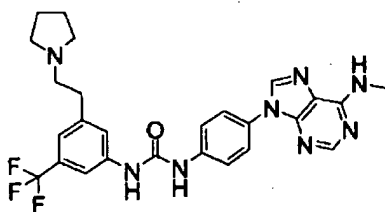
[1077]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 39(2H, m), 1. 50(4H, m), 2. 40(4H, m), 2. 50(2H, m), 2. 80(2H, t, J=4. 9Hz), 2. 99(3H, s), 7. 20(1H, s), 7. 46(1H, s), 7. 65-7. 83(6H, m), 8. 29(1H, s), 8. 50(1H, s), 9. 08(1H, s), 9. 09(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 539(M+H)。

[実施例228]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号31)

[1078] [化311]



[1079]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 70(4H, s), 2. 50(4H, m),

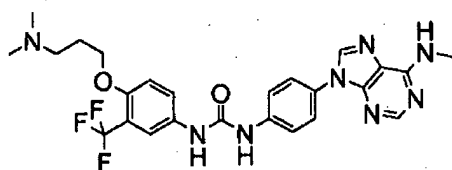
2. 68(2H, m), 2. 82(2H, t, J=4. 9Hz), 2. 99(3H, s), 7. 21(1H, s), 7. 4  
8(1H, s), 7. 65-7. 83(6H, m), 8. 29(1H, s), 8. 50(1H, s) 9. 06(1H, s)  
, 9. 08(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 525(M+H)。

[実施例229]

1-[4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-  
(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号32)

[1080] [化312]



[1081] 表題化合物は実施例171と同様の手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフル  
オリドより調製することができる。

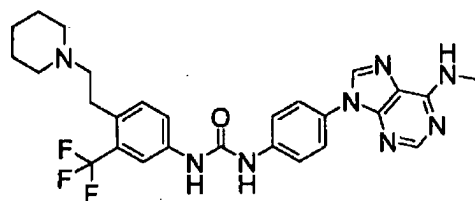
[1082]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 85(2H, m), 2. 18(6H, s),  
2. 40(2H, m), 2. 99(3H, s), 4. 08(2H, m), 7. 20(1H, d, J=9. 6Hz), 7.  
59(1H, dd, J=9. 6, 2. 7Hz), 7. 62(2H, d, J=9. 1Hz)、7. 77(2H, d, J=9  
. 1Hz)、7. 87(1H, d, J=2. 7Hz), 8. 28(1H, br. s), 8. 50(1H, s), 8. 84(1  
H, s)、8. 96(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 529(M+H)

[実施例230]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピペリジン-1-イ  
ル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号33)

[1083] [化313]



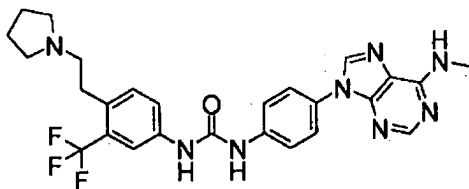
[1084]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.62 (2H, m), 1.65–1.79 (4H, m), 2.69–2.89 (6H, m), 2.95–3.09 (2H, m), 3.14 (3H, br. s), 7.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57–7.73 (5H, m), 7.88 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  539 ( $M+H$ ).

[実施例231]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (表3化合物番号34)

[1085] [化314]



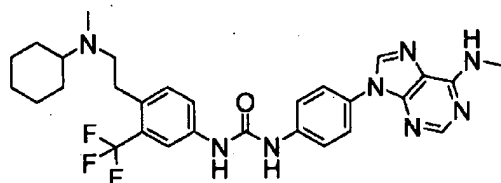
[1086]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.83–1.97 (4H, m), 2.77–2.93 (6H, m), 2.99–3.07 (2H, m), 3.15 (3H, br. s), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59–7.72 (5H, m), 7.88 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  525 ( $M+H$ ).

[実施例232]

1-{4-[2-(シクロヘキシル-メチルアミノ)エチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア (表3化合物番号35)

[1087] [化315]



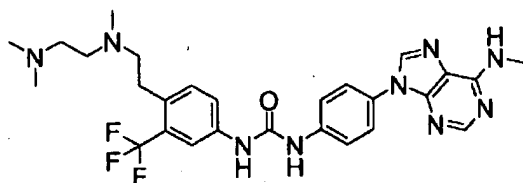
[1088]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.23–1.47 (4H, m), 1.51–1.76 (2H, m), 1.85–2.00 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.76–2.85 (1H, m), 2.85–3.05 (4H, m), 3.15 (3H, br. s), 7.40 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60–7.77 (5H, m), 7.89 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  567 (M+H)。

[実施例233]

1-(4-{2-[ (2-(ジメチルアミノ)エチル)-メチルアミノ]-エチル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3 化合物番号36)

[1089] [化316]



[1090]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.64–2.85 (6H, m), 2.88–3.00 (2H, m), 3.14 (3H, br. s), 7.39 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60–7.72 (5H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  556 (M+H)。

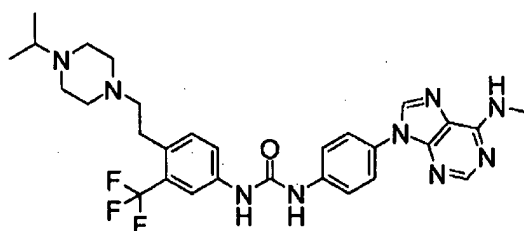
[実施例234]

1-{4-[2-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)エチル]-3-(トリフルオロメチル



)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号37)

[1091] [化317]

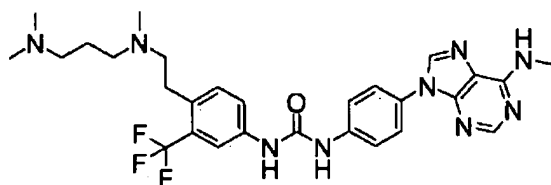


[1092]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 26 (3H, s), 1. 29 (3H, s), 2. 61-3. 24 (13H, m), 3. 15 (3H, br. s), 7. 39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 60-7. 73 (5H, m), 7. 86 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, s), 8. 29 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  582 ( $M+H$ )。

[実施例235]

1-(4-{2-[(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-メチルアミノ]エチル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号38)

[1093] [化318]

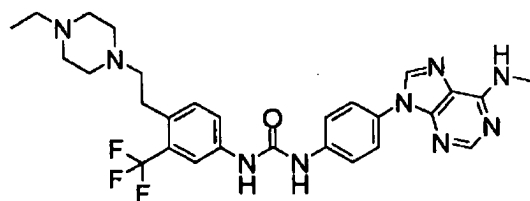


[1094]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 72-1. 89 (2H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 48-2. 77 (6H, m), 2. 52 (6H, s), 2. 88-3. 00 (2H, m), 3. 15 (3H, br. s), 7. 39 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 56-7. 73 (5H, m), 7. 86 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, s), 8. 29 (1H, s)  
ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  570 ( $M+H$ )。

## [実施例236]

1-{4-[2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号39)

[1095] [化319]



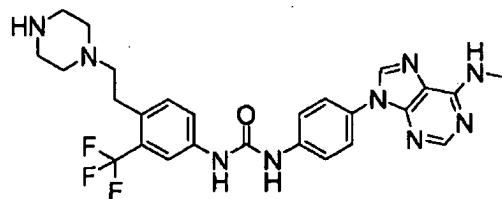
[1096]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 12(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2. 46(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2. 50-2. 72(10H, m), 2. 90-3. 00(2H, m), 3. 15(3H, br. s), 7. 38(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 55-7. 72(5H, m), 7. 86(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8. 27(1H, s), 8. 30(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  568( $M+H$ )。

## [実施例237]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号40)

[1097] [化320]



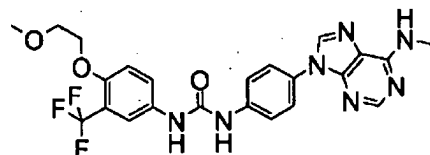
[1098]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2. 55-2. 68(6H, m), 2. 88-3. 05(6H, m), 3. 15(3H, br. s), 7. 38(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 56-7. 72(5H, m), 7. 86(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8. 27(1H, s), 8. 29(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  540(M+H)。

[実施例238]

1-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号41)

[1099] [化321]



[1100] 表題化合物は実施例171と同様の手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

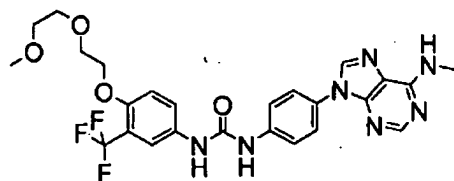
[1101]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.99(3H, s), 3.68(2H, m), 4.20(2H, m), 7.24(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=9.6, 2.7\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.28(1H, br. s), 8.50(1H, s), 8.84(1H, s), 8.96(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  502(M+H)。

[実施例239]

1-{4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)エトキシ]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号42)

[1102] [化322]



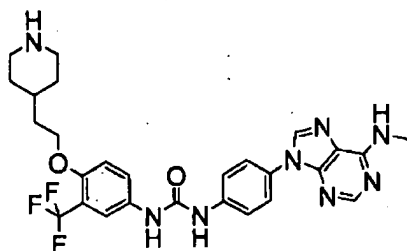
[1103] 表題化合物は実施例171と同様の手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

[1104] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  546(M+H)。

## [実施例240]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号43)

[1105] [化323]



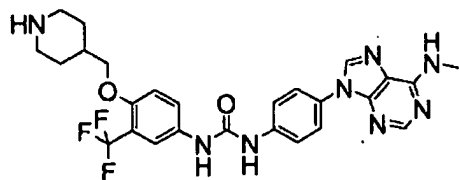
[1106] 表題化合物は実施例171と同様の手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

[1107] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  555(M+H)。

## [実施例241]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号44)

[1108] [化324]



[1109] 表題化合物は実施例171と同様の手法により2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリドより調製することができる。

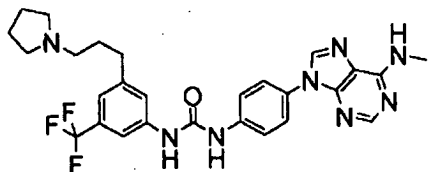
[1110]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20(1H, m), 1.70-1.90(4H, m), 2.99(3H, s), 3.01(4H, m), 3.68(2H, m), 3.90(2H, m), 7.24(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=9.6, 2.7\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.28(1H, br. s), 8.50(1H, s), 8.94(1H, s), 9.10(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  541 (M+H)。

[実施例242]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号45)

[1111] [化325]



[1112] 表題化合物は実施例191と同様の手法により5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンより調製することができる。

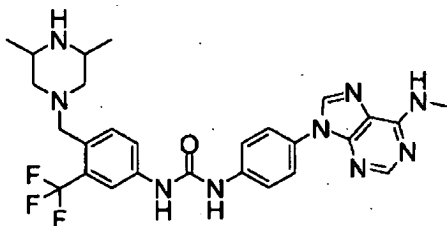
[1113]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 70-1. 90 (6H, s), 2. 60-2. 70 (8H, m), 2. 99 (3H, s), 7. 21 (1H, s), 7. 48 (1H, s), 7. 65-7. 83 (6H, m), 8. 29 (1H, s), 8. 50 (1H, s), 9. 06 (1H, s), 9. 08 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  539 (M+H)。

[実施例243]

1-[4-(3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号46)

[1114] [化326]



[1115]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 11 (3H, s), 1. 12 (3H, s), 1. 82 (1H, t,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 2. 84 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3. 03-3. 08 (1H, m), 3

. 11 (3H, s), 3. 63 (2H, s), 7. 60–7. 72 (6H, m), 7. 88 (1H, d,  $J=2.0$  Hz),  
8. 28 (1H, s), 8. 30 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  554 (M+H)。

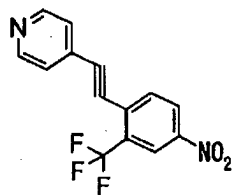
[実施例244]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル  
-エチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号47)

工程A

4-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルエチニル)ピリジンの調製

[1116] [化327]



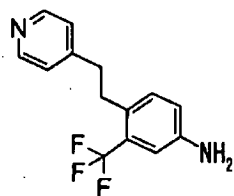
[1117] 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン1.0g(3.7mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し4-エチニルピリジン0.502g(3.7mmol), ヨウ化銅43mg(3mol%), ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム78mg(3mol%)およびトリエチルアミン2.06mL(0.56mmol)を加えアルゴン雰囲気下50℃で終夜攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し目的物1.3g(定量的)を淡黄色オイルとして得た。

[1118] ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  293 (M+H)。

[1119] 工程B

4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[1120] [化328]



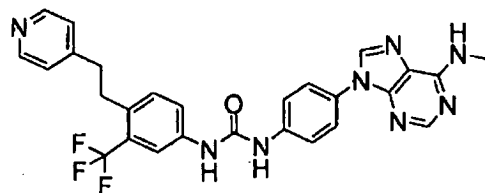
[1121] 4-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルエチニル)ピリジン1.3g(4.45mmol)をエタノール20mlに溶解し10%パラジウム炭素100mg上で水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって除き、濃縮した残渣をシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し目的物1.0g(85%)を淡黄色オイルとして得た。

[1122] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 266(M+H)

#### 工程C

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号47)の調製

[1123] [化329]



[1124] 表題化合物は実施例176工程Aと同様の手法により4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化し次いでトリフルオロ酢酸で脱保護することにより合成することができる。

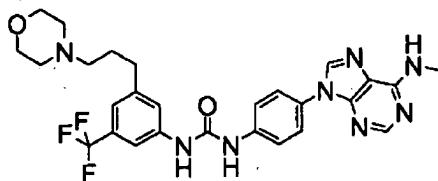
[1125]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.90-3.10(5H, m), 3.40(2H, m), 7.36-7.77(8H, m), 7.86(1H, br. s), 7.96(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.50-8.60(3H, m), 9.08(1H, s), 9.10(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  533(M+H)。

[実施例245]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号48)

[1126] [化330]



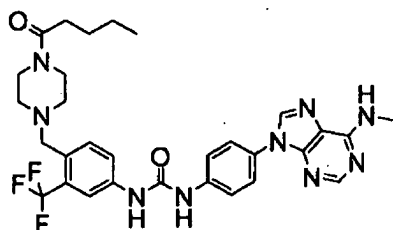
[1127] 表題化合物は実施例191と同様の手法により5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンより調製することができる。

[1128] ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  555(M+H)。

[実施例246]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-[4-(4-ペンタノイル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア(表3化合物番号49)

[1129] [化331]



[1130]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.88(3H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 1.28(2H, m), 1.46(2H, m), 2.30(4H, m), 2.99(3H, s), 3.46(4H, m), 3.56(2H, s), 7.60-7.71(4H, m), 7.71-7.90(3H, m), 7.99(1H, s), 8.29(1H, s), 8.50(1H, s), 9.04(1H, s), 9.14(1H, s)

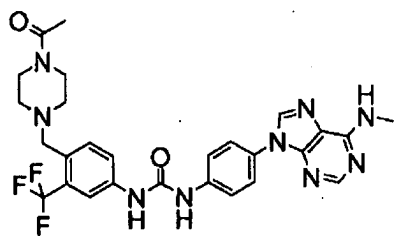
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  610(M+H)。



## [実施例247]

1-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号50)

[1131] [化332]



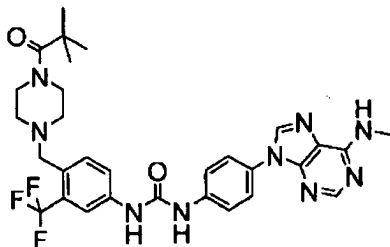
[1132]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (3H, s), 2.30 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.46 (4H, m), 3.56 (2H, s), 7.60–7.71 (4H, m), 7.71–7.90 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.14 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  568 (M+H).

## [実施例248]

1-{4-[4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-[4-(6-メチルアミノ-プリン-9-イル)フェニル]ウレア(表3化合物番号51)

[1133] [化333]



[1134]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (9H, s), 2.30 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.46 (4H, m), 3.56 (2H, s), 7.60–7.71 (4H, m), 7.71–7.90 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.04 (1H, s),

9. 14 (1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  610 (M+H)。

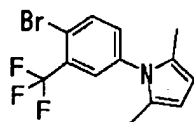
[実施例249]

1-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)フェニル]-3-(4-ピリジン-4-イルメチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(表3化合物番号52)

工程A

1-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 5-ジメチル-1H-ピロールの調製

[1135] [化334]



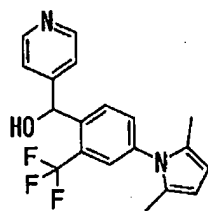
[1136] 4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリン3.6g(15mmol)をトルエン50mlに溶解し2, 5-ヘキサンジオン2.06g(18mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物54mg(0.28mmol)を加え、2時間還流攪拌した。反応液を飽和重曹水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し目的物4.66g(97%)を淡黄色オイルとして得た。

[1137] ESI(LC-MSポジティブモード)  $m/z$  319 (M+H)。

[1138] 工程B

[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリジン-4-イル-メタノールの調製

[1139] [化335]



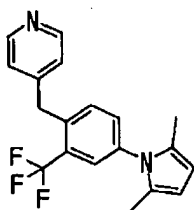
[1140] 1-(4-ブromo-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-1H-ピロール1. 08g (3.4mmol)の無水エーテル12ml溶液にn-ブチルリチウム1.4ml(テトラヒドロフラン溶液、2.44M、)を-60℃で加え、1時間攪拌した。次いで4-ホルミルピリジン350mg (3.27mmol)のテトラヒドロフラン溶液5mlを-60℃で加え、1時間かけて室温に昇温しながら攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し754mg (66%)を淡黄色オイルとして得た。

[1141] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 347 (M+H)。

[1142] 工程C

4-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンジル]-ピリジンの調製

[1143] [化336]



[1144] [4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリジン-4-イルメタノール287mg (0.83mmol)の無水テトラヒドロフラン20ml溶液にチオカルボニルジイミダゾール450mg (2.52mmol)を加え、3時間還流攪拌した。反応液を減圧濃縮した後シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し371mg (98%)のチオカルボニル中間体を得た。この中間体254mg (0.56mmol)のトルエン6ml溶液にトリn-ブチルチンヒドリド454mg (1.56mmol)を加え、2時間還流攪拌した。反

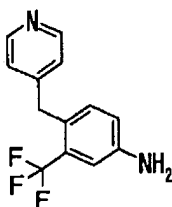
応液を減圧濃縮した後シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し目的物234mg(87%)を得た。

[1145] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 331(M+H)。

[1146] 工程D

4-(ピリジン-4-イル)メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

[1147] [化337]

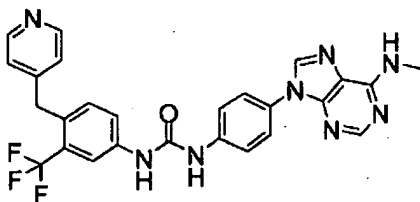


[1148] 4-[4-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピリジン227mg(0.69mmol)のエタノール10ml溶液に塩酸ヒドロキシルアミン191mg(2.75mmol)およびトリエチルアミン200 $\mu$ Lを加え、18時間還流撹拌した。反応液を飽和重曹水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し目的物144mg(83%)を淡黄色オイルとして得た。

[1149] ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 253(M+H)。

[1150] 工程E

[1151] [化338]



[1152] 表題化合物は実施例176工程Aと同様の手法により4-(ピリジン-4-イル)メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化し次いでトリフルオロ酢酸で脱保護することにより合成することができる。

[1153]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.00(3H, s), 4.14(2H, m), 7.13(2H, m), 7.34(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56–7.87(6H, m), 8.04(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.50–8.60(3H, m), 9.08(1H, s), 9.10(1H, s)

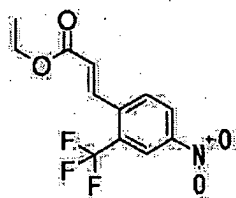
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  519(M+H)。

[実施例250] N-メチル-3-(4-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)-フェニル]ウレイド}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド(表3化合物番号53)

#### 工程A

(E)-3-(4-ニトロ-2-トリフルオロフェニル)アクリル酸 エチルエステルの合成

[1154] [化339]

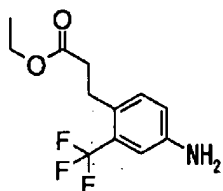


[1155] 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン1.0mg(3.7mmol)をジメチルホルムアミド10mlに溶解しアクリル酸エチル450mg(4.5mmol), 酢酸パラジウム82mg(0.37mmol), トリフェニルホスフィン100mg(0.37mmol)およびトリエチルアミン1.1mL(7.9mmol)を加えアルゴン雰囲気下100℃で2時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。シリカゲルカラム( $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し目的物500mg(49%)を淡黄色オイルとして得た。

[1156] 工程B

3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチルエステルの調製

[1157] [化340]

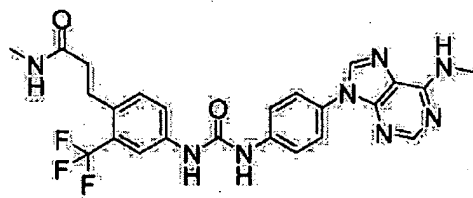


[1158] (E)-3-(4-ニトロ-2-トリフルオロフェニル)アクリル酸 エチルエステル100mg (3.7mmol)をエタノール5mlに溶解し10%パラジウム炭素10mgを加え水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ過によって除き反応液を減圧濃縮し目的物90mg(95%)を淡黄色オイルとして得た。

[1159] 工程C

N-メチル-3-(4-{3-[4-(6-(メチルアミノ)プリン-9-イル)-フェニル]ウレイド}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド(表3化合物番号53)の調製

[1160] [化341]



[1161] 表題化合物は実施例176工程Aと同様の手法により3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチルエステルおよび[9-(4-アミノフェニル)-9H-プリン-6-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをウレア化する。次いでエステル中間体を実施例203と同様の手法で水酸化リチウムによるアルカリ加水分解する。得られた酸を実施例176工程Cと同様の手法によりアミド化した後にトリフルオロ酢酸により脱保護する事によって得る事ができる。

[1162]  $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.35(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.57(3H, s), 2.91(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.99(3H, s), 7.36(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.70-7.89(1H, br. s), 7.96(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.50(1H, s)

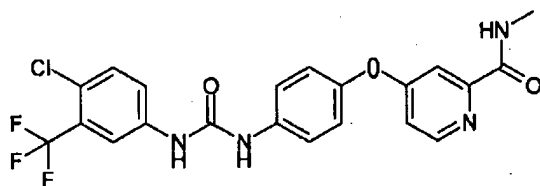
ESI(LC-MSポジティブモード) $m/z$  513(M+H)。

[1163] [実施例B-1]

RAF-1酵素阻害試験

本発明に関する化合物、および下記の公知化合物(BAY 43-9006)に関し、Raf-1阻害活性を測定した。酵素反応は、組換えRaf-1蛋白質による組換えMEK1蛋白質への $^{33}\text{P}$ -リン酸の取り込みにて測定した。種々の濃度の本発明に関する化合物、化合物BAY43-9006のジメチルスルホキシド溶液を含む50  $\mu\text{L}$ の反応液を調製し(反応液は最終濃度として、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.5)、1mMジチオスレイトール、100mM塩化ナトリウム、10mMフッ化カリウム、1mMバナジン酸ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、10  $\mu\text{M}$ アデノシン三リン酸(ATP、12580Bqの $^{33}\text{P}$ -ATPを含む)、および2  $\mu\text{g}$ のGST-MEK1と25ngの活性化型GST-Raf-1を含む)、45分間、30℃での保温後、反応液の二倍容の100%三塩化酢酸を加え、蛋白質成分を沈殿させた。沈殿物をガラスフィルター上に回収し、回収物の放射活性を測定することにより活性を測定した。被験化合物を含まない対照に対する阻害率より、50%阻害濃度( $\text{IC}_{50}$ )を算出した。

[1164] [化342]



[1165] なお、化合物BAY43-9006は、WO00/42012の記載(実施例41)に基づいて調製した。Raf-1阻害活性測定の結果を表4-1～表4-3に示す。

[1166] [表4-1]

表 4-1. 50%酵素阻害濃度( $IC_{50}$ 値) /  $\mu M$ 

化合物	R a f - 1 酵素阻害
B A Y 4 3 - 9 0 0 6	0. 0 2 7
表 1 化合物 1 8	0. 0 4 7
表 1 化合物 3 0	0. 0 3 3
表 1 化合物 3 6	0. 1 1 0
表 1 化合物 4 6	0. 0 6 7
表 1 化合物 9 3	0. 0 5 3
表 1 化合物 9 5	0. 0 4 2
表 1 化合物 9 6	0. 0 4 4
表 1 化合物 1 0 4	0. 0 7 4
表 1 化合物 1 1 9	0. 0 1 3

[1167] [表4-2]

表 4-2. 50%酵素阻害濃度( $IC_{50}$ 値) /  $\mu M$ 

化合物	R a f - 1 酵素阻害
B A Y 4 3 - 9 0 0 6	0. 0 2 7
表 2 化合物 8	0. 0 2 9
表 2 化合物 1 3	0. 0 1 5
表 2 化合物 2 5	0. 1 1 0
表 2 化合物 2 6	0. 0 8 3
表 2 化合物 2 7	0. 0 6 7
表 2 化合物 2 8	0. 0 6 9
表 2 化合物 3 0	0. 1 9 0
表 2 化合物 4 0	0. 0 7 5
表 2 化合物 5 7	0. 1 3 0

[1168] [表4-3]



表4-3. 50%酵素阻害濃度( $IC_{50}$ 値) /  $\mu M$ 

化合物	R a f - 1 酵素阻害
B A Y 4 3 - 9 0 0 6	0. 0 2 7
表2化合物71	0. 1 9 0
表2化合物73	0. 0 8 4
表2化合物78	0. 1 4 0
表2化合物91	0. 2 7 0
表3化合物1	0. 0 5 1
表3化合物4	0. 0 5 3
表3化合物9	0. 0 8 5
表3化合物30	0. 1 7 0
表3化合物31	0. 1 3 0
表3化合物45	0. 0 7 3
表3化合物46	0. 0 4 1

[1169] 表4-1～表4-3に記載したように、本発明に関する化合物群は、Raf-1酵素阻害活性を有する。

[実施例B-2]

細胞増殖阻害試験

本発明に関する化合物、および公知化合物(BAY 43-9006)に関し、細胞増殖阻害活性を測定した。

[1170] 被験化合物はジメチルスルホキシドにて系列希釈後、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  不含リン酸緩衝生理食塩水で50倍希釈し、その20  $\mu L$ を96穴プレートに分注した。ヒト大腸癌細胞株HCT116は、McCoy's 5a培地に10%牛胎児血清を添加した培地で、VEGF非依存的なヒトさい帯静脈血管内皮細胞(Human umbilical vein endothelial cell; HUVEC、Clonetics社より購入)増殖阻害の測定の場合は、PRMI1640培地に10%牛胎児血清、30  $\mu g/mL$ 血管内皮細胞成長培養助剤、50  $\mu g/mL$ ヘパリンを添加した培地、VEGF依存的なHUVEC増殖阻害の測定の場合は、PRMI1640培地に10%牛胎児血清および20ng/mL VEGFを添加した培地で、それぞれの3000細胞/180  $\mu L$ となるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を被験化合物添加済みプレートに1ウェルあたり180  $\mu L$ 分注し、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターにて培養した。72時間後、20  $\mu L$ のWST-8(HCT116、同仁)又はWST-1(HUVEC、Roche Diagnostics社製)を各ウェルに添加し、450 nmの吸光度(対

象波長:650nm)を測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の増殖阻害率より、被験化合物の50%増殖阻害濃度 ( $IC_{50}$  値)を算出した。

[1171] 本発明の化合物群の代表例に関して、HCT116および、HUVEC (VEGF非依存的および依存的増殖)、の  $IC_{50}$  値を表5-1～表5-3に示す。

[1172] [表5-1]

表5-1. 50%増殖阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) /  $\mu M$

化合物	HUVEC (VEGF非依存)	HUVEC (VEGF依存)	HCT116
BAY43-9006	4.6	0.021	3.0
表1化合物1	2.1	0.092	1.2
表1化合物35	2.4	0.46	2.8
表1化合物36	0.25	0.079	0.7
表1化合物49	4.1	0.19	7.3
表1化合物53	2.8	0.44	3.4
表1化合物95	2.6	0.47	3.1
表1化合物96	3.2	0.091	2.2
表1化合物104	7.4	0.93	3.9
表1化合物119	0.97	0.064	3.7

[1173] [表5-2]

表5-2. 50%増殖阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) /  $\mu M$

化合物	HUVEC (VEGF非依存)	HUVEC (VEGF依存)	HCT116
BAY43-9006	4.6	0.021	3.0
表2化合物19	1.9	0.057	1.1
表2化合物25	1.7	0.28	1.7
表2化合物42	4.0	0.056	1.8
表2化合物43	3.8	0.15	1.8
表2化合物46	0.13	0.0025	0.24
表2化合物47	0.70	0.029	0.90
表2化合物48	3.7	0.28	2.4
表2化合物52	3.8	0.27	3.8
表2化合物53	1.7	0.65	1.9

[1174] [表5-3]

表5-3. 50%増殖阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) /  $\mu$ M

化合物	HUVEC (VEGF非依存)	HUVEC (VEGF依存)	HCT116
BAY43-9006	4.6	0.021	3.0
表2化合物62	0.9	0.011	0.7
表2化合物74	0.9	0.083	1.2
表2化合物76	1.0	0.057	0.9
表3化合物14	0.2	0.004	0.3
表3化合物18	3.1	0.026	2.7
表3化合物28	0.3	0.008	0.2
表3化合物41	0.9	0.076	0.8
表3化合物46	4.2	0.290	2.8
表3化合物48	3.2	0.039	2.5

[1175] 表5-1～表5-3に記載したように、本発明に関する化合物群は、ヒト大腸癌細胞株HCT116の増殖阻害活性を有する。また、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対し、増殖阻害活性を有する。

[1176] [実施例B-3]

#### 抗腫瘍試験

本発明に関する化合物、および公知化合物(BAY43-9006)に関し、細胞増殖阻害活性を測定した。

ヒト大腸癌細胞株HCT116の細胞懸濁液をハンクス液にて調製し、その $5.0 \times 10^6$ 個を雌性Balb/cヌードマウスそ頸部皮下に移植した。腫瘍体積が $200 \sim 250 \text{mm}^3$ に達したときより、被験化合物を1日1回、5日間、経口投与した。腫瘍体積は、 $0.5 \times \text{短径}^2 \times \text{長径}$ の計算式にて算出し、腫瘍増殖阻害率は、対照群の腫瘍増殖に対する被験化合物投与群の腫瘍増殖より算出した。抗腫瘍試験における投与量、最終投与日における腫瘍増殖阻害率および投与後7日目における体重減少率を表6-1および表6-2に示す。

[1177] [表6-1]

表6-1. 抗腫瘍試験			
化合物	投与量 (mg/kg)	腫瘍増殖阻害率 (%)	体重減少率 (%)
BAY43-9006	100	83	17.0
表1化合物36	200	81	5.9
表1化合物93	200	79	6.0
表1化合物119	200	89	8.5

[1178] [表6-2]

表6-2. 抗腫瘍試験			
化合物	投与量 (mg/kg)	腫瘍増殖阻害率 (%)	体重減少率 (%)
BAY43-9006	1.00	8.3	17.0
表2化合物26	2.00	8.0	2.7
表2化合物26	2.00	7.2	5.0
表2化合物30	2.00	13.1	5.7

[1179] 表6-1および表6-2に記載したように、本発明に関する化合物群は抗腫瘍活性を有しており、また体重減少率が少ない安全な化合物である。

[1180] [実施例B-4]

[模擬空腹時胆汁入り腸液への溶解性の測定法]

96穴プレートに本発明に関する化合物、化合物BAY43-9006のジメチルスルホキシド溶液をそれぞれ2 $\mu$ Lずつ分注し、模擬空腹時胆汁入り腸液(pH6.5)を200 $\mu$ Lずつ加え37 $^{\circ}$ Cで20時間振とうした。溶液をメンブランフィルターにて濾過し、濾液101 $\mu$ LをUVプレートに移し、エタノール:水の2:1混液を100 $\mu$ L加えた。一方スタンダードとしてジメチルスルホキシド溶液2 $\mu$ Lに、ジメチルスルホキシド4 $\mu$ L、エタノール400 $\mu$ L、水200 $\mu$ Lを加えた溶液を101 $\mu$ LずつUVプレートに移し模擬空腹時胆汁入り腸液(pH6.5)を100 $\mu$ Lずつ加えた。溶解度の算出は下式で行った。

溶解度 = (試料溶液の吸光度 - ブランク) / (スタンダード溶液の吸光度 - ブランク)  $\times$  165 $\mu$ M

(165 $\mu$ Mは標準溶液の濃度)

[模擬空腹時胆汁入り腸液組成]

E. Galiaら, Pharm. Res., 1998, 698ページに準拠して調製した。

[1181] タウロコール酸161mg, L- $\alpha$ -ホスファチジルコリン59mg, リン酸二水素カリウム0.39g, 塩化カリウム0.77gを水で約90mLを加え、水酸化ナトリウム水溶液でpH 6.5に調節後、100mLに希釈し、メンブランフィルターにて濾過した。

[1182] 本発明の化合物群の代表例に関しての値を表7-1～表7-3に示す。

[1183] [表7-1]

表 7-1 溶解性試験	
化合物	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
BAY 43-9006	10
表 1 化合物 21	24
表 1 化合物 34	34
表 1 化合物 35	24
表 1 化合物 36	22
表 1 化合物 92	76
表 1 化合物 96	102
表 1 化合物 109	39
表 1 化合物 115	19
表 1 化合物 119	39

[1184] [表7-2]

表 7-2 溶解性試験	
化合物	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
BAY 43-9006	10
表 2 化合物 11	38
表 2 化合物 12	265
表 2 化合物 21	120
表 2 化合物 25	158
表 2 化合物 26	61
表 2 化合物 28	238
表 2 化合物 30	105
表 2 化合物 32	175
表 2 化合物 33	193
表 2 化合物 35	149
表 2 化合物 39	48
表 2 化合物 52	126

[1185] [表7-3]

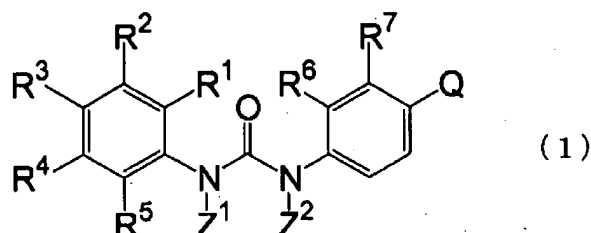
表 7-3 溶解性試験	
化合物	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
BAY 43-9006	10
表 2 化合物 62	35
表 2 化合物 77	34
表 3 化合物 4	219
表 3 化合物 15	104
表 3 化合物 36	107
表 3 化合物 37	193
表 3 化合物 38	147
表 3 化合物 45	79
表 3 化合物 46	23

[1186] 表 7-1～表 7-3 に記載したように、本発明に関する化合物群は模擬空腹時胆汁入り腸液における溶解性に優れている。

## 請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、および1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択され;

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NRfRg$ 、 $-CONRfRg$ 、 $-CH=NORe$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ基および $C_1-C_6$ アルキル基(当該アルキル基及びアルコキシ基は、水酸基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NRfRg$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、および $-T-(CH_2)_k-V$ から選択され、

ここで、 $Re$ は、水素原子および $C_1-C_6$ アルキル基(ここで当該アルキル基は、水酸基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NRhRi$ から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、

$Rf$ および $Rg$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基および $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基(ここで当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および $-NRhRi$ から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、

$Rh$ および $Ri$ は、それぞれ独立に、水素原子および $C_1-C_6$ アルキル基(ここで当該アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択される1〜3個の置換基により置換されていてもよい)から選択され、または

RfとRgおよびRhとRiは、それらが結合する窒素原子と一緒に、4-7員ヘテロ環を形成してもよく、当該ヘテロ環はC<sub>1-6</sub>アルキル基により置換されていてもよく

Tは酸素原子または単結合であり；kは0-4で選択される整数であり；

Vは、1またはそれ以上のY<sup>3</sup>で置換されていてもよい5-6員ヘテロシクリル基、-NRaRb、-CONRaRb、-OC(=O)NRaRb、-SO<sub>2</sub>NRaRb、-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'、-N(-Ra)C(=O)ORD、-C(=O)ORD、-S(=O)<sub>m</sub>-Rd、-O-Rd、-OC(=O)Rc、-N(-Ra)C(=O)Rc、-N(-Ra)SO<sub>2</sub>Rc、-C(=NRa)NRa'Rb'、-C(=NORa)Rc、または-C(=O)Rcであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、およびハロゲン原子から選択され；

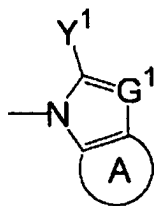
Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、および-O(CHR<sup>11</sup>)OC(=O)R<sup>12</sup>から選択され；

ここでR<sup>11</sup>は水素原子、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

R<sup>12</sup>はピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、またはモノもしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基であり；

Qは、下式：

[化2]



の基であり；ここでG<sup>1</sup>はC-Y<sup>2</sup>またはNであり；

環Aはベンゼン環または5-6員不飽和ヘテロ環であり；当該ヘテロ環に含まれる窒



素原子はN-オキンドであってもよく; 当該環Aは、同一または異なってもよい1-3の置換基Wで置換されていてもよく;

$Y^1$ および $Y^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、モノおよびジヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシ基、( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルコキシ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、アミノ基、( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、およびジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基から選択され;

Wは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、 $-NRaRb$ 、 $-N=C(-Rc)NRaRb$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-OC(=O)NRaRb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、 $-N(-Ra)C(=O)NRaRb'$ 、 $-N(-Ra)C(=O)ORd$ 、 $-N[C(=O)ORd][C(=O)ORd']$ 、 $-C(=O)ORd$ 、 $-S(=O)_m-Rd$ 、 $-O-Rd$ 、 $-OC(=O)Rc$ 、 $-N(-Ra)C(=O)Rc$ 、 $-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']$ 、 $-N(-Ra)SO_2Rc$ 、 $-N(SO_2Rc)(SO_2Rc')$ 、 $-C(=NORd)NRaRb'$ 、 $-C(=NRa)NRaRb'$ 、 $-C(=NORa)Rc$ 、 $-C(=O)Rc$ 、1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよい $C_2-C_7$ アルケニル基、1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよい $C_2-C_7$ アルキニル基、1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよいアリール基、または1もしくはそれ以上の $Y^3$ で置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

Ra、Ra'、Rb、Rb'、Rc、Rc'、Rd、およびRd'は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1-C_{10}$ アルキル基、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基、 $C_2-C_8$ アルケニル基、 $C_2-C_8$ アルキニル基、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-O-(C_1-C_3\text{アルキル})$ 、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、アリール基、ヘテロアリール基、および含窒素ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は窒素原子上を $C_1-C_3$ アルキルで置換されていてもよい)から選択され; または

RaおよびRb、Ra'およびRb'、RaおよびRd、RaおよびRa'、RaおよびRc、RcおよびRc'ならびにRdおよびRa'は、それらの結合位置において閉環することにより、

飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよく、当該ヘテロ環はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基により置換されていてもよく、

Ra、Ra'、Rb、Rb'、Rc、Rc'、Rd、およびRd'は、Y<sup>3</sup>から選択される同一または異なっているもよい1-3個の置換基により置換されていてもよく、

mは0-2から選択される整数であり、nは1-4から選択される整数であり、

Y<sup>3</sup>は、ハロゲン原子、-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-C(=O)OR<sub>z</sub>、-C(=O)R<sub>z</sub>、-OR<sub>z</sub>、-C(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-OC(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>、-N(-R<sub>x</sub>)C(=O)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-N(-R<sub>x</sub>)C(=O)OR<sub>z</sub>、-S-R<sub>z</sub>、-SO-R<sub>z</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>z</sub>、-O(C=O)R<sub>z</sub>、-N(R<sub>x</sub>)C(=O)R<sub>z</sub>、-C(=NOR<sub>z</sub>)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-C(=NR<sub>x</sub>)NR<sub>x</sub>'R<sub>y</sub>'、-C(=NOR<sub>x</sub>)R<sub>z</sub>、-[O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)]<sub>n</sub>-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、-N(-R<sub>x</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、-C(=O)R<sub>z</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり、

R<sub>x</sub>、R<sub>x</sub>'、R<sub>y</sub>、R<sub>y</sub>'、R<sub>z</sub>は、それぞれ独立に、水素原子、およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択され、

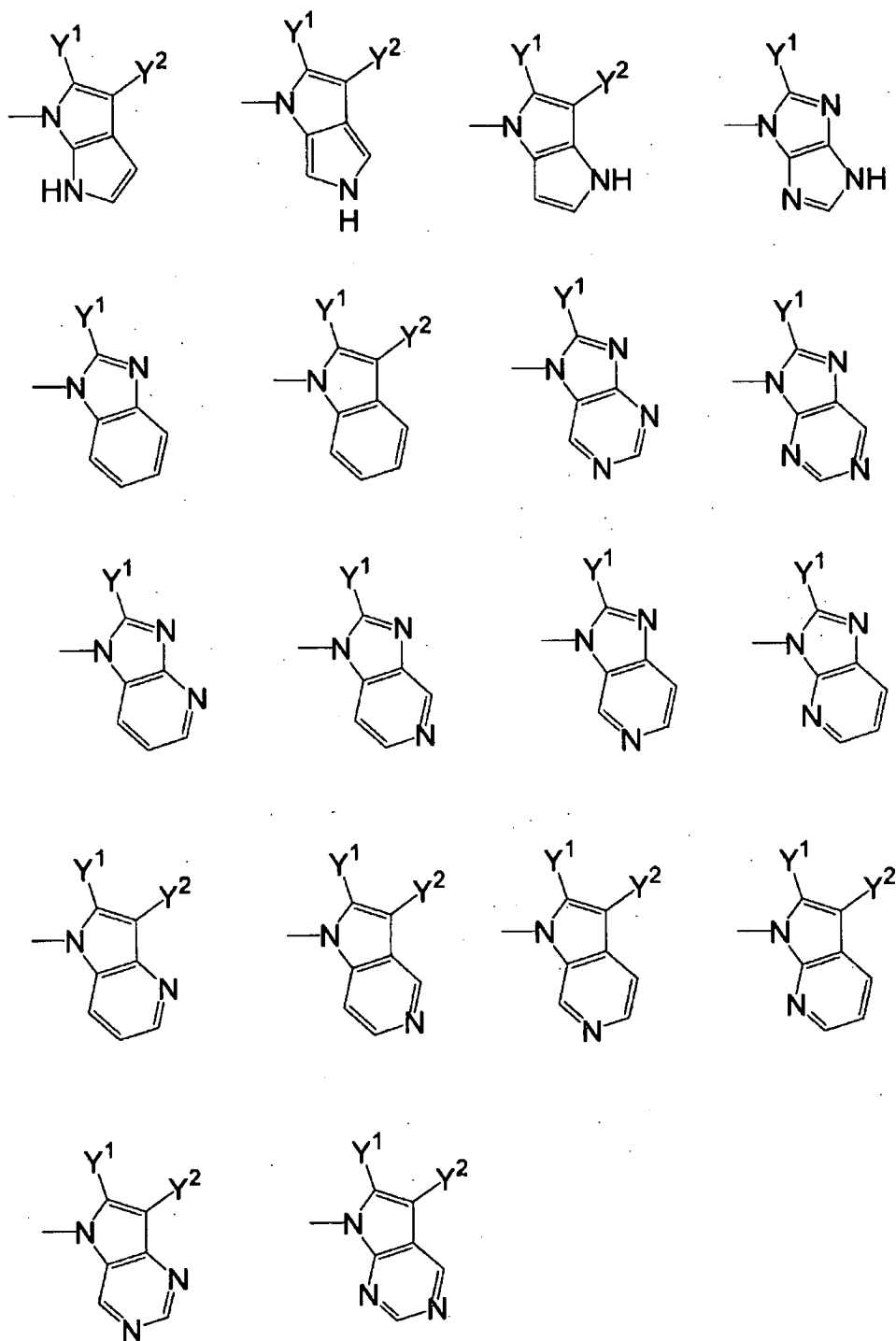
R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>およびR<sub>x</sub>'、R<sub>x</sub>およびR<sub>z</sub>、ならびにR<sub>z</sub>およびR<sub>x</sub>'は、それらの結合位置において閉環することにより、飽和または不飽和5-6員ヘテロ環を形成してもよい]

で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

- [2] R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、およびトリフルオロメトキシ基から選択される、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

- [3] Qが、同一もしくは異なってもよい1-3の置換基Wで置換されていてもよい式:

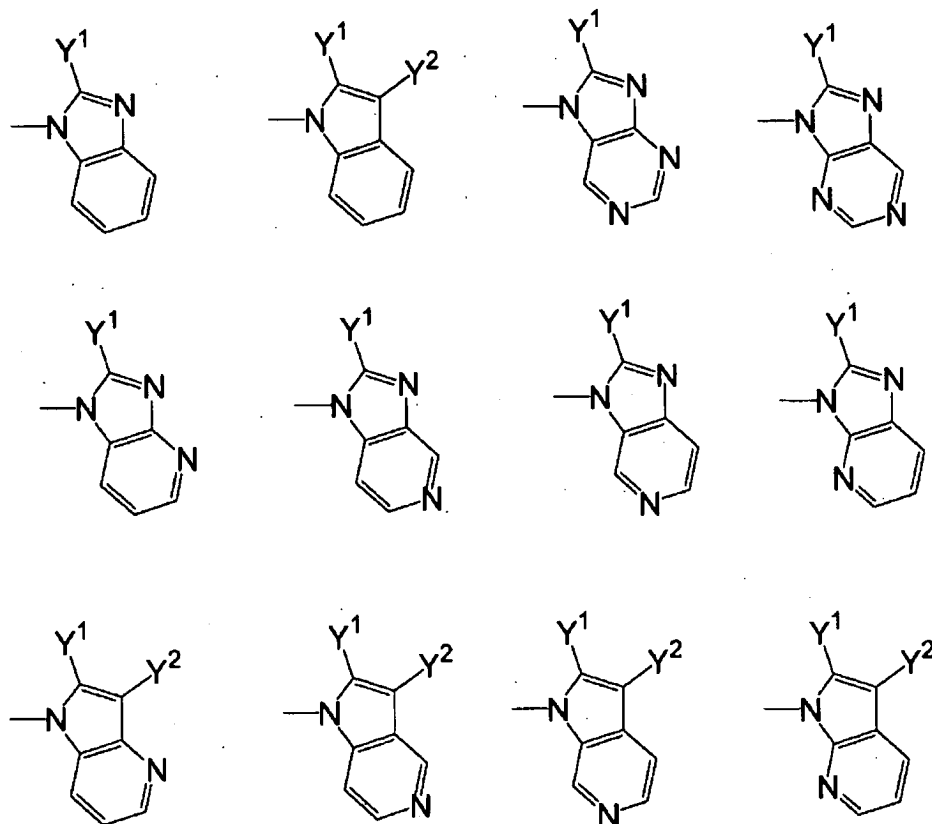
[化3]



から選択される基である、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

[4] Qが、同一もしくは異なってもよい1〜3の置換基Wで置換されていてもよい式:

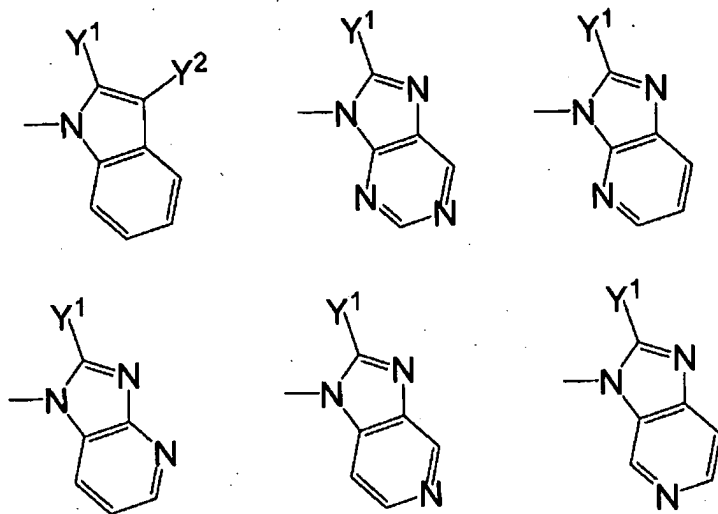
[化4]



から選択される基である、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

[5] Qが、同一もしくは異なってもよい1〜3の置換基Wで置換されていてもよい式:

[化5]



から選択される基である、請求項1〜4のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

- [6]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立に、水素原子、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、およびトリフルオロメチル基から選択され；

$R^6$ および $R^7$ が、水素原子であり；

$Z^1$ および $Z^2$ が、それぞれ独立に、水素原子、および水酸基から選択される、請求項1〜5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

- [7]  $R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1またはそれ以上の水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルコキシ基および $-T-(CH_2)_k-$  Vから選択され；

Tが酸素原子または単結合であり；kは0〜4で選択される整数であり；

Vが、5〜6員ヘテロシクリル基であり、当該ヘテロシクリル基は、水酸基、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基および $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1〜5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、もしくはそれらのプロド

ラッグ。

- [8] Raf阻害作用ならびに血管新生阻害作用を有し、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病の治療のための、請求項1〜7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容しうる塩あるいはそれらのプロドラッグ。
- [9] 請求項1〜7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。
- [10] 請求項1〜7のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するRaf阻害または血管新生阻害剤。
- [11] 請求項1〜7のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの薬学上許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、癌、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、および糖尿病から選択される疾患の予防もしくは治療剤。